Série A N° 1119

N° d'Ordre 1143

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

(Mention SCIENCES)

par

Denise RICHER

1re THESE - CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DIHYDROXY-1.4 ISOQUINOLEINES ET DE LEURS DERIVES.

2e THESE - PROPOSITION DONNEE PAR LA FACULTE

Soutenues le 31 MAI 1965 devant la Commission d'examen.

MM. R. QUELET Président

M. JULIA, P. CADIOT } Examinateurs

Série N°

N° d'Ordre

THÈSES

PRESENTEES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR LE TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

(Mention SCIENCES)

par

Denise RICHER

1re THESE - CONTRIBUTION A L'ETUDE DES DIHYDROXY-1.4 ISOQUINOLEINES ET DE LEURS DERIVES.

2e THESE - PROPOSITION DONNEE PAR LA FACULTE

Soutenues le 1965 devant la Commission d'examen.

MM. R. QUELET Président

M. JULIA, P. CADIOT } Examinateurs

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

Doyen... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

BRELOT.....	T	Analyse supérieure
PRENANT.....	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE.....	T	Evolution des êtres organisés
PREVOST.....	T	Chimie organique
WYART.....	T	Minéralographie
TEISSIER.....	T	Zoologie
MANGENOT.....	T	Biologie végé (Orsay)
AUGER.....	T	Physique quantique et relativité
MONNIER.....	T	Physiologie générale
PIVETEAU.....	T	Paléontologie
ROCARD.....	T	Physique ENS
CARTAN.....	T	Mathématiques ENS
LAFITTE.....	T	Chimie générale
N.....	T	Géométrie supérieure
COULOMB.....	T	Physique du globe
Mle COUSIN.....	T	Biologie animale SPCN
CHRETIEN.....	T	Chimie minérale
BOCQUET.....	T	Zoologie
KASTLER.....	T	Physique ENS
EPHRUSSI.....	T	Génétique
RIVIERE.....	T	Géologie SPCN & sédiment (Orsay)
GAUTHERET....	T	Biologie végétale PCB
LUCAS R.....	T	Recherches physiques
THOMAS A.....	T	Biologie cellulaire
ARNULF.....	T	Optique appliquée
MORAND.....	T	Physique enseignement
SOLEILLET.....	T	Physique PCB
FORTIER.....	T	Mécanique exp. des fluides
DRACH.....	T	Zoologie
QUENEY.....	T	Météo & dynamique atmos
GALLIEN.....	T	Embryologie
EICHORN.....	T	Botanique
DE CUGNAC....	T	Biologie végétale SPCN
Mle CAUCHOIS..	T	Chimie physique
THELLIER.....	T	Physique du globe
L'HERITIER....	T	Biologie générale Orsay
GRIVET.....	T	Radioélectricité Orsay
PONCIN.....	T	Mécanique générale
DU BREUIL.....	T	Arith & Théorie des nombres
QUELET.....	T	Chimie organique
CAGNIARD.....	T	Géophysique appliquée
CHAMPETIER..	T	Chimie macromoléculaire
CUVILLIER....	T	Micropaléontologie
JUNG.....	T	Géologie
TRILLAT.....	T	Microscopie et diffrac-élec
WIEMANN.....	T	Chimie organ. & structurale
JACQUINOT....	T	Spectrocospie et physique céleste (Orsay)
VASSY.....	T	Physique de l'atmosphère
DESTOUCHES..	T	Théorie physique
AMIEL.....	T	Chimie générale
HOCART.....	T	Minérall & cristal
J. P. MATHIEU.	T	Physique optique
COUTEAUX....	T	Cytologie
MAY.....	T	Zoologie
CHOQUET.....	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN....	T	Biologie végétale marine
GUINIER.....	T	Physique des solides (Orsay)
JOST.....	T	Physiologie comparée
FORTET.....	T	Calcul des probabilité et physique mathématiques
SCHWARTZ....	T	Calcul dif & Intégral
CHOUARD.....	T	Physiologie végétale
MALAVARD....	T	Aviation (technique aéron.)
NORMANT.....	T	Synthèse organique
BENARD.....	T	Chimie minérale
BUVAT.....	T	Botanique ENS
DUGUE.....	T	Statistique mathématiques
SOULAIRAC....	T	Psychophysiologie
ULRICH.....	T	Physiologie végé. Appli.
MARECHAL....	T	Optique théo. & appliquée
KIRRMANN....	T	Théories chimiques
CHADEFAUD...	T	Botanique
Mle LE BRETON	T	Physio de la nutrition
LELONG.....	T	Appli de l'ana. à la géométrie
DEVILLERS....	T	Anatomie & histo comparées
EHRESMANN...	T	Topologie algébrique
FRANCON.....	T	Physique SPCN
GLANGEAUD...	T	Géogra. phys. & géol.
DODEMENT....	T	Mathématiques MGP
PISOT.....	T	Technique math de la physique
ROCH.....	T	Géologie
SCHATZMANN.	T	Astrophysique
TERMIER.....	T	Géologie générale
ZAMANSKY....	T	Mathématiques générale
LENNUIER.....	T	Physique MGP
RIZET.....	T	Génétique Orsay
ROUTHIER.....	T	Géologie appliquée
Mme TONNELAT	T	Physique théorique
DIXMIER.....	T	Mathématiques MPC
SOUCHAY.....	T	Chimie générale
AIGRAIN.....	T	Electro,techn.géné.
BRUSSET.....	T	Chimie systématique
M. LEVY.....	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme CHAIX....	T	Chimie biologique
Mme HUREL PY	T	Biologie végétale PCB
PANNETIER....	T	Chimie générale
BRUN.....	T	Mécanique des fluides I
LEDERER.....	T	Chimie biologique (Orsay)
Mme DUBREIL.	T	Mathématiques (agréga)
Mme LELONG..	T	Math II ENS
BELLAIR.....	T	Géologie SPCN
COTTE.....	T	Physique électricité
DUBOIS J. E....	T	Chimie organique
LAMOTTE.....	T	Zoologie ENS
MICHEL A.....	T	Chimie minérale Orsay
OLMER.....	T	Energétique générale
ROUAULT.....	T	Electricité (Orsay)
GAUTHIER.....	T	Mecanique appliquée
BARCHEWITZ..	T	Chimie physique
BROSSEL.....	T	Physique atomique
BUSER.....	T	Physiologie comparée
CAMUS.....	T	Physio. végé.
CASTAING.....	T	Physique II thermo (Orsay)
CURIEN.....	T	Minéralo & cristal
MOYSE.....	T	Physio. végé. (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON.....	T	Evolution des êtres organisés
POSSOMPES...	T	Zoologie
PULLMANN....	T	Chimie quantique
TEILLAC.....	T	Physique nuc. et radioactiv. (Orsay)
TONNELAT....	T	Bio physico chim (Orsay)
VILLE.....	T	Econométrie
WILLEMART...	T	Chimie PCB
DODE.....	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN....	T	Recherches physiques
GUINOCHET....	T	Biolo végé SPCN (Orsay)
ROLLET.....	T	Chimie minérale
Mle JOSIEN....	T	Chimie SPCN
CHEVALLEY...	T	Géométrie algébrique et théorie des groupe
ARNOULT.....	T	Electronique Orsay
CHAPELLE....	T	Physique I (Orsay)
DELANGE.....	T	Mathématiques I (Orsay)
DENY.....	T	Mathé. géné. (Orsay)
GERMAIN.....	T	Mécanique théorique des fluides
LUCAS.....	T	Géologie
ALLARD.....	T	Chimie physique
BERTHELOT...	T	Physique des particules fondamentales (Orsay)
BRICARD.....	T	Météor et physique de l'atmosphère
Mme ALBE FESSARD	T	Psycho physio
FRIEDEL.....	T	Physique des solides (Orsay)
M. JULIA.....	T	Etudes des moléculaires complexes
LENDER.....	T	Biologie animal SPCN Orsay
MAGAT.....	T	Physico chimie des radio éléments
Melle QUINTIN..	T	Electrochimie
MONOD.....	T	Chimie du métabolisme
BENOIT.....	T	Physio animale Orsay
DE POSEEL.....	T	Analyse numérique
CHARLOT.....	T	Chimie analytique
LEMEE.....	T	Ecologie végétale Orsay
GUERIN.....	T	Chimie MPC Orsay
CHATELET.....	T	Chimie PCB
JEAN.....	T	Physio nucléaire Orsay
MATTLER.....	T	Physique SPCN
BERGERARD...	T	Zoologie Orsay
BERTEIN.....	T	Electronique Orsay
BOUISSIERES...	T	Radiochimie
Mme COUTURE	T	Thermo et méca physique
ELLEMBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
FRANC.....	T	Biologie animale PCB
SCHNELL.....		Botanique tropicale
STLKOWSKI.....	T	Physiologie végétale
ACHER.....	T	Chimie biologiques
BAUDOIN.....	T	Biologie animale PCB
BEAUMONT.....		Biologie animale SPCN
BLAMONT.....		Géophysique ionosphère
BOUREAU.....	T	Botanique
CURIE D.....		Physique MGP
DURAND DELGA	T	Géologie
FREON.....	T	Chimie organique Orsay
HELLER.....	T	Physiologie végétale
TORTRAT.....	T	Calcul des probabilités
CAILLEUX.....	T	Géologie SPCN
MAGNAN.....		Physique électricité
DAUDEL.....	T	Mécanique ondulatoire appli à la chimie théo & à la phy nucléaire.
Mle FOURCROY.		Biologie végétale SPCN

Mme CHOQUET BRUHAT		Mécanique analytique et méca céleste
Mle VEIL	T	Physiologie générale
LWOFF	T	Microbiologie
SIESTRUNCK	T	Méca phys & experimentale
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
BROCHARD	T	Physique PCB (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale
LESIEUR	T	Math I (Orsay)
MAZET	T	Méca géné (Orsay)
CAIRE		Géogra physique et géo dynamique
COMOLET	T	Méca des fluides
CORABOEUF	T	Physio animale (Orsay)
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère
GORENFLOT		Botanique II (Orsay)
HOUILLON		Biologie animale PCB
JULLIEN J.		CHIMIE SPCN (Orsay)
MALGRANGE	T	Technique mathé de la phys. (Orsay)
OLIVIER		Antrophologie
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay)
BLANC-LAPIERRE	T	Physique ENS (Orsay)
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay)
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay)
SAMUEL	T	Math ENS féminines
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay)
THIRY	T	Méca céleste
ABELES		Physique SPCN
AMAT	T	Physique PCB
AUBOIN	T	Géologie
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche/mer
BRUHAT	T	Math MPC
BRUNN	T	Géologie historique Orsay
CHABRAL	T	Physique MGP (Orsay)
DEHEUVELS	T	Math propé
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay)
FURON	T	Géologie SPCN
Mme GANS	T	Génétique
GENEVES		Biologie végétale PCB
GUILBERT		Physique CUS Orléans
HUPE	T	Pétrographie
HOLLANDE	T	Bio. géné.
LIONS	T	Analyse numérique
HAITTE	T	Chimie PCB
MEYER		Physique propé
NICOLAS		Géologie appliquée
PANIGEL		Biologie générale
RAVIER		Pétrographie
ROSEAU	T	Méca théorique des fluides
ROUBINE		Electronique
SILBER	T	Chimie PCB
UEBERSFELD	T	Electronique
YVON	T	Théories physiques
HERVE	T	Mathématiques
NERON	T	Math MPC (Orsay)
Mme PECKER WIMEL	T	Astrophysique
BALKANSKY		Physique MPC
LE CORRE	T	Electricité
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay)

GOURDIN	T	Physique théorique (Orsay) des hautes éner
LEHMANN	T	Phys exp des hautes énergies
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
ECHALIER		Biologie animale PCB
BARRAUD		Physiol. cellulaire
LIORET		Physiologie végé Orsay
DARS		Géologie structurale & géol. appli.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation)
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle
BLAQUIERE		Electronique (Orsay)
ARNOUS	T	Physique théorique
TATIBOUET		Chimie (CSU Orléans)
MALL	T	Math propé (Orsay)
GAUDEMAR		Chimie propé
PEREZ Y JORBA		Physique Exp des Hautes énergies (Orsay)
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay)
BROUSSE	T	Mécanique théorique
ROSCH	T	Astronomie
GUY	T	Physique expérimentale
LAZARD		Math MPC
MOREL Pierre		Physique MPC
ARSAC		Programmation
LEFEBVRE		Chimie MPC
CHAPEVILLE		Biochimie
BENOIT		Physique CPEM
RIO		Chimie CPEM
JAUZEIN		Géologie ENS
PREVOST Geor		BV CPEM
FAVARD P.		BA CPEM
VILKAS		Chimie CPEM
Mle PICINI		Chimie CPEM
LEQUEUX		Astronomie
COHEN TANNOUDJI		Physique MPC
TAVERNIER		Physique CPEM
Mme ROIZEN		" "
DURAND M.		BA SPCN
PASCAUD		Physiologie
Mme PETIT		BA CPEM
BROUSSE		Géologie Orsay
CAGNIAC		Physique agrégation Orsay
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay)
de GENNES		Physique des solides (Orsay)
RIOU		Physique nuclé exp Orsay
CLAUSER		Chimie biol. Orsay
CHEVALIER		Physio animale Orsay
JANCOVICI		Physique atomique Orsay
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire Orsay
FETIZON		Chimie propé Orsay
CERF		**Mathématiques Orsay**
LURCAT		Physique
RIGAUDY		Chimie S. P. C. N.
SIGWALT		idem
FOURNET		Electricité générale
COLLONGUES		Chimie C. P. E. N.
DUBERT		Biochimie
LAVOREL		Biologie physico chimique
MOREL F.		Physiologie comparée
TALBOT		Génétique chimique
Mme NOUGAREDE		Botanique
FRANCOIS		Zoologie
IVANOFF		Océanographie physique
CADIOT		Chimie organique
BARUCH		Physique propédeutique
NOZIERES		Physique générale
BOK		Physique propédeutique
SLONIMSKI		Génétique

Secrétaire général..... R. POULAIN

A Monsieur M. PESSON

Dont l'enseignement m'a toujours été si précieux, pour la sollicitude qu'il m'a témoignée et le soutien qu'il m'a apporté au cours de la préparation de ce travail.

J'exprime ma vive reconnaissance et le témoignage de ma profonde gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0011

A Monsieur R. BELLON

A qui je dois d'avoir pu réaliser ce travail et de le publier.

J'exprime mes remerciements respectueux.

A Monsieur A. NAU

En témoignage de ma gratitude pour sa constante bienveillance.

A Monsieur A. CHARRA

J'exprime ma sincère reconnaissance pour la compréhension qu'il m'a toujours montrée.

A Monsieur le Professeur R. QUELET

Professeur à la Faculté des Sciences.

Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la Présidence du Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur M. JULIA

Professeur à la Faculté des Sciences.

Qui a eu l'extrême obligeance de
s'intéresser à mon travail, en remercie-
ment pour sa sollicitude.

A Monsieur le Professeur P. CADIOT

Professeur à la Faculté des Sciences.

En témoignage de gratitude.

Je tiens à remercier particulièrement

Monsieur P. RIVOALEN

Qui a bien voulu s'intéresser à la partie spectographique de ce travail.

Mes remerciements vont également à

Monsieur LEGER

à qui je suis redevable des analyses.

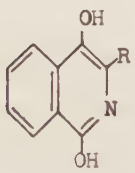
Que tous ceux qui m'ont apporté une aide quelle qu'elle soit au cours de ce travail, trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES DIHYDRO-1. 4 ISOQUINOLEINES
ET DE LEURS DERIVES

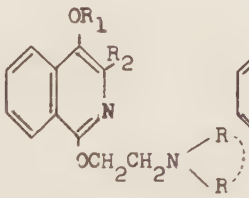
ooOoo

INTRODUCTION

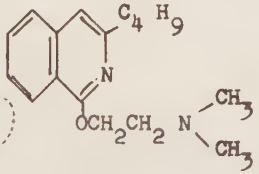
La dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (I, R = -H) et ses dérivés alcoylés en 3 sont connus depuis le début du siècle (29). Bien qu'à l'époque de leur découverte ces substances aient fait l'objet d'assez nombreux travaux, leur chimie paraît avoir été peu étudiée depuis. Ces produits sont d'un accès assez facile et c'est pourquoi il nous a paru intéressant d'envisager leur utilisation pour l'obtention de



(I)

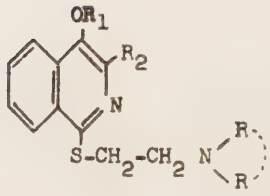


(II)

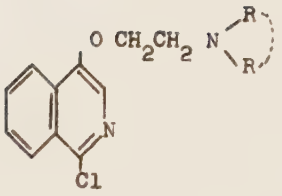


(III)

nouvelles substances dont on pouvait, à priori, attendre des actions pharmacodynamiques. Notre premier objectif était la préparation de dérivés alcoyloxy-4 de β dialcoylaminoéthoxy-1 isoquinoléines (II). En effet, il est connu que les β dialcoylaminoéthoxy-1 isoquinoléines sont des anesthésiques de surface dont le terme le plus actif est la β diméthylaminoéthoxy-1 butyl-3 isoquinoléine (III) (3) (92) et il paraissait intéressant de vérifier si, comme pour certains anesthésiques locaux du groupe de la quinoléine (percaïne), la présence de fonctions alcoyloxy sur le noyau hétérocyclique pouvait avoir une influence heureuse sur l'activité. Dans le but de comparer leurs activités pharmacodynamiques, nous avons préparé les analogues thio (IV) des composés (II), ainsi que les chloro-1 β dialcoylaminoéthoxy-4 isoquinoléines (V). Nous avons également étudié la préparation des amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (VI) et des hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (VII) à partir des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines. Les hydrazines présentent en effet des analogies structurales avec les

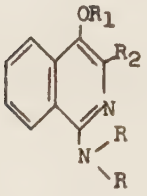


(IV)

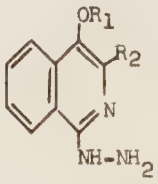


(V)

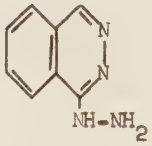
dérivés de l'hydrazinophtalazine (VIII), dont les actions sur le système cardio-vasculaire ont fait l'objet d'applications thérapeutiques (19) (37).



(VI)



(VII)



(VIII)

La mise au point des méthodes de synthèse de ces différents dérivés de l'isoquinoléine nous a amenés à préciser certains points de la chimie des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines. L'exposé de l'ensemble de ces recherches constitue le présent travail.

o0o

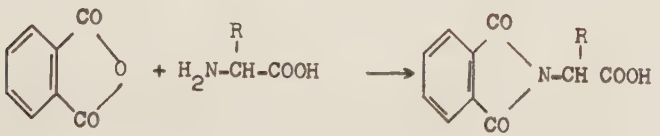
PARTIE THEORIQUE

A - LES DIHYDROXY-1. 4 ISOQUINOLEINES

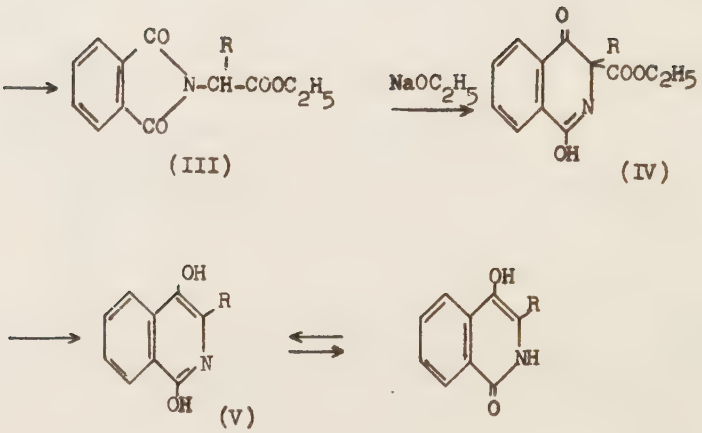
I. - HISTORIQUE

1) Préparation

La préparation la plus générale des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines met en oeuvre la transposition des dérivés α phtalimidocarbonylés sous l'action des alcoolates alcalins. Elle a été réalisée pour la première fois par S. GABRIEL et J. COLMAN (29) (31) qui ont préparé l'hydroxy-4 isocarbostyryl (V, R = -H) selon la chaîne de réactions suivantes : la condensation par voie sèche de l'anhydride phtalique et du glycocolle (I, R = -H) conduit, avec un excellent rendement, à l'acide phtalimido-acétique (II, R = -H) dont il est aisé de préparer l'ester éthylique (III). Par chauffage à 100-120° dans l'alcool absolu en présence d'une molécule d'éthylate de sodium, cet ester subit une transposition avec formation de l'ester éthylique de l'acide hydroxy-1 oxo-4 dihydro-3. 4 isoquinoléyl-3 carboxylique (IV, R = -H) qui paraît exister sous la forme dihydroxy-1. 4 isoquinoléyl-3 carboxylique. Le rendement de cette opération est voisin de 80 %. L'hydrolyse acide de l'ester (IV), s'accompagne d'une décarboxylation conduisant à la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (V, R = -H).



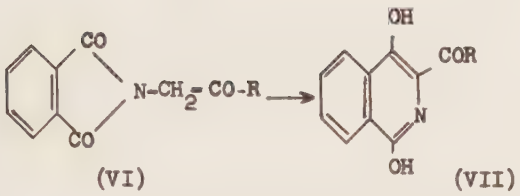
(I) (II)



Dans cette série de réactions on peut également utiliser les esters méthyliques : le résultat final est identique. La méthode a été généralisée par GABRIEL et son école à la préparation de diverses dihydroxy-1. 4 isoquinoléines 3 substituées. La chaîne des réactions est la même que précédemment, cependant, en général, pour les homologues supérieurs du glycocolle, les esters (IV) sont plus instables et l'on obtient directement, lors de la transposition, les dihydroxy-1. 4 isoquinoléines 3 substituées (V) (29) (84). Remarquons que les α phtalimido-acides (II) peuvent être aisément préparés par action du N-carbéthoxyphtalimide sur les α amino-acides (62) (63) ; les α phtalimido-esters sont également obtenus par action du phtalimide potassé sur les α halogéno-esters.

D'autres procédés peuvent permettre d'obtenir les dihydroxy-1. 4. isoquinoléines ; c'est ainsi que l'hydrolyse alcaline de la phényl-2 phtalidylidène-5 oxazolone conduit à la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (12) qui a été également obtenue par réduction (IH + P) de la chloro-1 nitro-3 hydroxy-4 isoquinoléine (86) (87), ou par transposition du N-oxyde d'isoquinoléine (64) (71). Néanmoins, sur le plan de la chimie préparatoire, c'est la méthode de GABRIEL et COLMAN qui est la plus intéressante ; elle a été étendue aux dérivés d'acides phtaliques substitués qui conduisent à des isoquinoléines substituées dans le noyau aromatique (24).

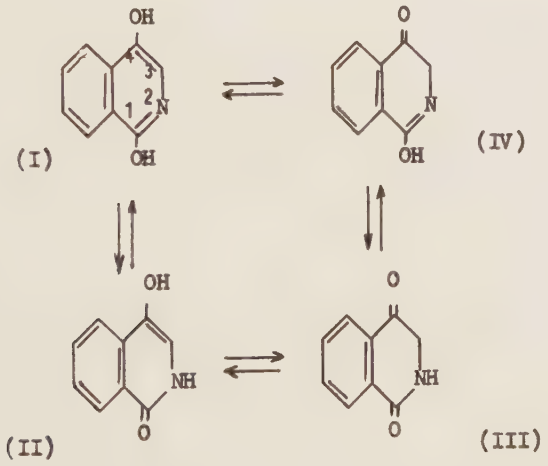
GABRIEL et COLMAN ont montré (30) que les α phtalimidocétones (VI), aisément préparées par condensation du phtalimide potassé et des α halogénocétones peuvent subir une transposition du même type pour conduire aux acyl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléines (VII). Cette réaction a été étudiée par d'autres auteurs (36) (51).



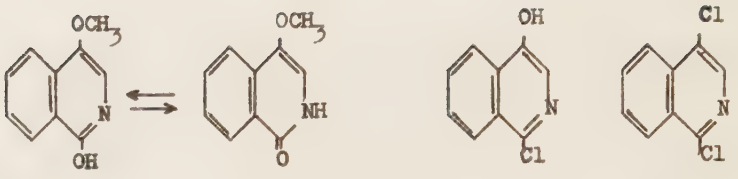
(VI) (VII)

2) Propriétés

Nous décrirons brièvement les propriétés de la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (hydroxy-4 isocarbostyryl) qui a été la plus étudiée. Ces propriétés peuvent s'expliquer par la possibilité d'existence de formes tautomères dues, d'une part à la tautomérie lactime ⇌ lactame de l'hydroxyle en 1, d'autre part à la tautomérie céto-énolique de l'hydroxyle en 4. On aboutit ainsi à quatre schémas de structures possibles :



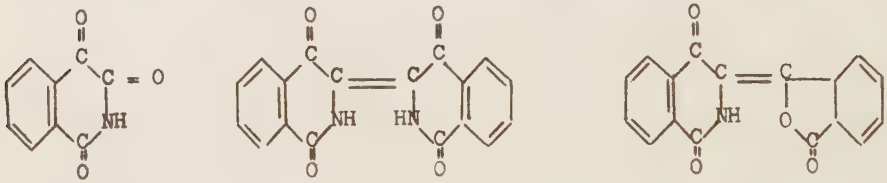
Dans la plupart des réactions, les structures (I) et (II) permettent d'expliquer les résultats expérimentaux : l'action de l'iodure de méthyle en milieu alcalin conduit à un dérivé méthoxy-4 (V) dans lequel la tautomérie lactime - lactame permet en principe l'existence de deux formes (Va) et (Vb). Nous étudierons plus loin les possibilités d'existence de ces deux formes. Par action de l'oxychlorure



(V_a) (V_b) (VI) (VII)

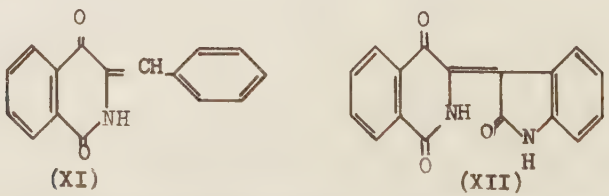
de phosphore à haute température on obtient un mélange de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine et de dichloro-1. 4 isoquinoléine (VII), l'action de l'anhydride acétique en présence de $ZnCl_2$ donne le dérivé acétylé de la fonction hydroxy-4.

Certaines réactions cependant s'expliquent mieux par l'intervention des structures (III) et (IV) : l'oxydation par l'acide nitrique donne le phtalonimide (VIII), l'oxydation par l'eau oxygénée, le bichromate de potassium ou $FeCl_3$ donnent le carbindigo (IX), la condensation avec l'anhydride phtalique conduit à la dioxo-1. 4 phtalidy-



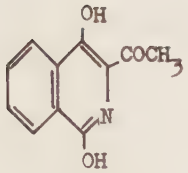
(VIII) (IX) (X)

lidène-3 tétrahydro-isoquinoléine-1. 3. 4 (X). La formation des composés (XI) et (XII), obtenus respectivement par action du benzaldéhyde et de l'isatine, fait également appel à l'intervention des structures (III) et (IV).

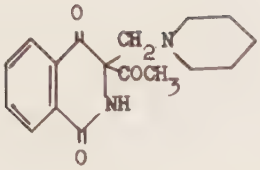


(XI) (XII)

Les propriétés des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines substituées en 3 peuvent s'expliquer également par l'existence d'un équilibre entre des structures des types (I) à (IV). Ainsi T. H. GHOSH et coll. (36) ont montré que la (dihydroxy-1. 4 isoquinoléyl-3) méthylcétone (XIII) donne par action du formol et de la pipéridine une base de Mannich (XIV) correspondant à une structure du type (III) $\rightleftharpoons$ (IV).



(XIII)



(XIV)

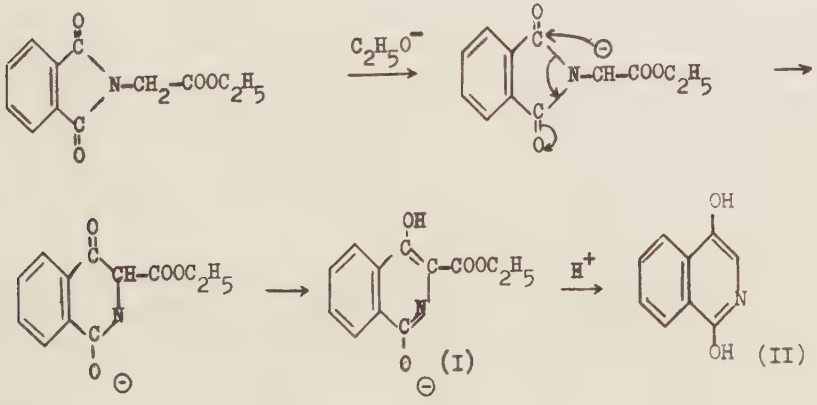
Néanmoins, pour la commodité d'expression, nous conserverons au cours de ce travail les dénominations "dihydroxy-1. 4", "hydroxy-1", "hydroxy-4", sous réserve des possibilités de tautomérie de ces fonctions.

II. - TRAVAUX PERSONNELS

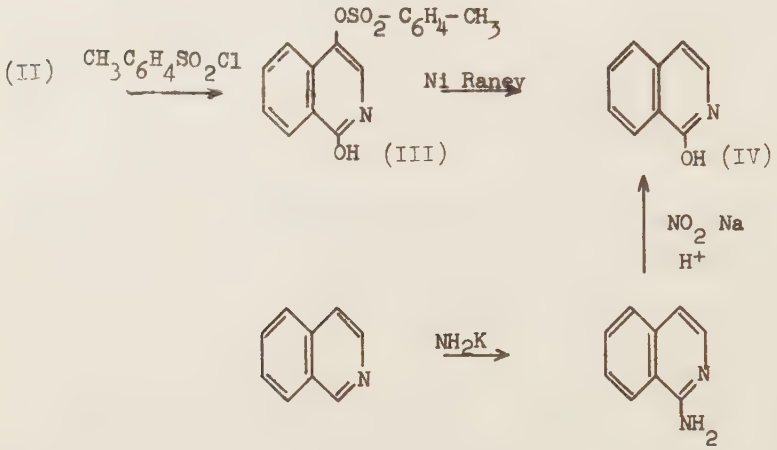
Nous avons étudié la préparation de quelques dihydroxy-1. 4 isoquinoléines et tenté de réaliser la transposition de dérivés des α phtalimido-acides (amides, nitriles).

1) Dihydroxy-1. 4 isoquinoléine

Cette substance a été préparée, avec quelques améliorations, selon le procédé de GABRIEL et COLMAN : le chauffage à 110-120°, en milieu alcoolique absolu, d'une molécule de phtalimido-acétate d'éthyle, en présence d'une molécule d'éthylate de sodium, conduit à l'ester de l'acide dihydroxy-1.4 isoquinoléyl-3 carboxylique (I) dont l'hydrolyse sulfurique, accompagnée d'une décarboxylation fournit avec un bon rendement la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (II). R. HAUSER et S. W. KANTOR (39 bis) proposent pour cette transposition, le mécanisme suivant :



Dans le but de préciser la structure du produit obtenu, nous en avons préparé, par action du chlorure de para-toluène sulfonyl en milieu pyridine, le dérivé monotosylé (III) qui par détosylation par le nickel Raney nous a fourni l'isocarbostyryl (IV) dont la structure a été prouvée par identification avec l'isocarbostyryl préparé à partir de l'isoquinoléine selon le schéma ci-dessous :



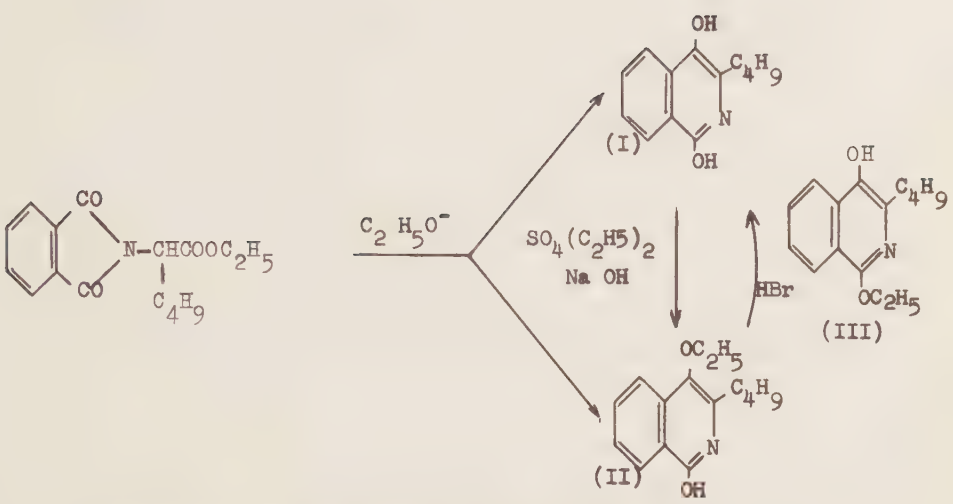
Ce résultat est un argument en faveur de la position 1 de l'un des deux oxhydryles ; nous verrons plus loin les arguments en faveur de la présence de l'autre oxhydryle en position 4.

2) Dihydroxy-1. 4 butyl-3 isoquinoléine

Cette substance, non encore décrite, a été préparée par transposition à chaud de l'ester éthylique de l'acide α phtalimidocaproïque, au moyen de l'éthylate de sodium en solution dans l'éthanol absolu. Nous avons constaté que les conditions de la réaction influent sur le rendement et la nature des produits obtenus :

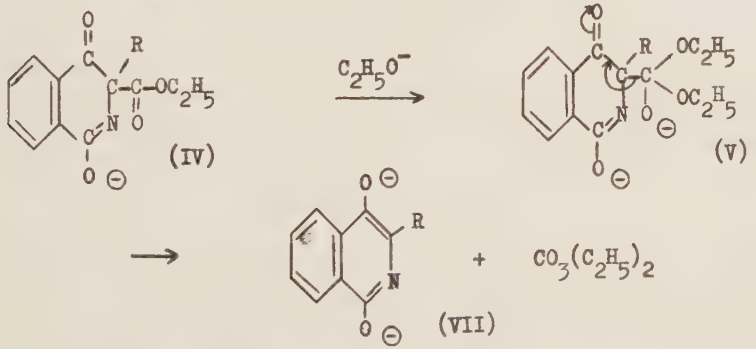
- en opérant à 110-120°, on obtient essentiellement la butyl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (I).

- à 150-160°, il se forme à côté de (I), des proportions importantes d'une substance que nous avons identifiée comme étant l'hydroxy-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine (II). Cette identification est basée sur les faits suivants.



La substance (II) comporte un groupement éthoxy mis en évidence par le dosage selon ZEISEL ; elle ne donne pas de coloration avec le perchlorure ferrique, ce qui exclut une structure du type (III) * , par hydrolyse bromhydrique elle conduit à la butyl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (I), laquelle par alcoylation ménagée en milieu alcalin par le sulfate d'éthyle donne (II) dont la structure se trouve ainsi prouvée.

Il est possible d'expliquer la formation des produits de la réaction par le mécanisme suivant : dans un premier temps, la cyclisation selon HAUSER aboutirait au carbanion (IV), lequel, présentant une structure β cétonique, subirait une éthanolyse du type de celles décrites par A. COPE et coll. (14 bis) ; il y aurait addition de l'anion alcoolate sur la fonction carbethoxy et le composé intermédiaire (V)

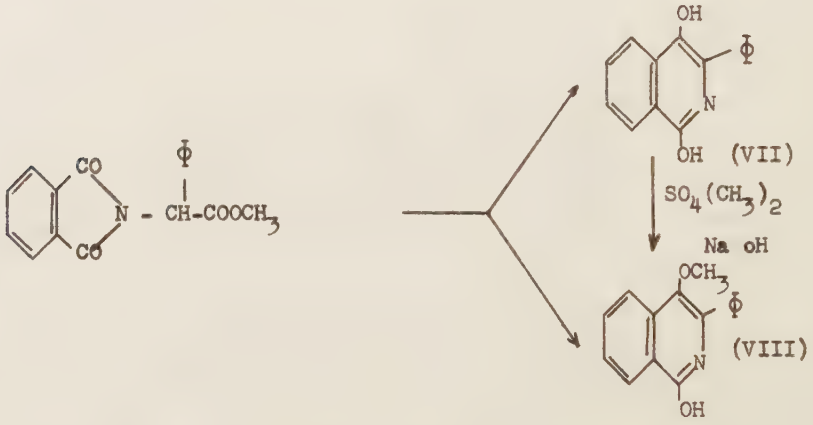


(*) En effet, dans les hydroxy-4 isoquinoléines, l'hydroxyle possède des caractères phénoliques, notamment il donne une réaction colorée avec $FeCl_3$, les hydroxy-1 isoquinoléines n'ont pas de caractère phénolique et ne donnent pas de coloration avec ce réactif.

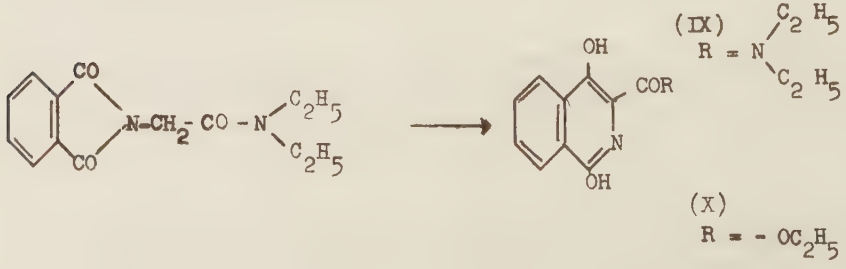
conduirait au dianion (VI), après réarrangement électronique et élimination d'une molécule de carbonate d'éthyle, lequel à température suffisamment élevée, agirait comme agent d'alcoylation et donnerait l'hydroxy-1 alcoyloxy-4 aryl ou alcoyl-3 isoquinoléine.

3) Dihydroxy-1. 4 phényl-3 isoquinoléine

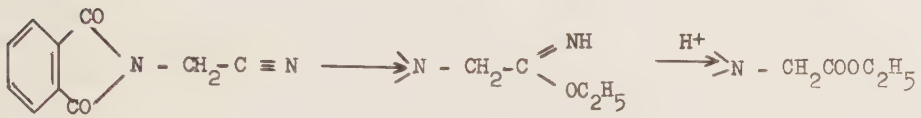
Cette substance a été obtenue selon ULRICH (84), par transposition de l'α phtalimido phénylacétate de méthyle sous l'action du méthylate de sodium. Ici encore, nous avons constaté que, si en opérant à 100°, le produit principal de la réaction est la phényl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (VII), à 130°, on observe la formation de quantités importantes d'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine (VIII) dont la structure a été démontrée comme dans l'exemple précédent :



Nous avons tenté d'étendre la réaction de transposition du phtalimido-acétate d'éthyle à d'autres dérivés de cet acide. Avec le N-diéthylamide de l'acide α phtalimido-acétique, sous l'action de l'éthylate de sodium à 100°, la transposition a lieu normalement avec formation du N-diéthylamide de l'acide dihydroxy-1. 4 isoquinoléyl-3 carboxylique (IX), à plus haute température on obtient surtout l'ester éthylique correspondant (X).



Le phtalimido-acétonitrile, à 100°, en présence d'une molécule d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu conduit à des produits résineux d'où il n'a pas été possible d'isoler de substance pure. A froid, par contre, l'éthylate de sodium réagit au niveau de la fonction nitrile pour conduire à un imino-éther (XI) dont la structure est prouvée en outre par son hydrolyse pratiquement instantanée, à température ordinaire en milieu acide dilué, hydrolyse conduisant à l'ester correspondant :



(XI)

Le phtalimido-acétamide est récupéré inchangé après chauffage en présence d'éthylate de sodium.

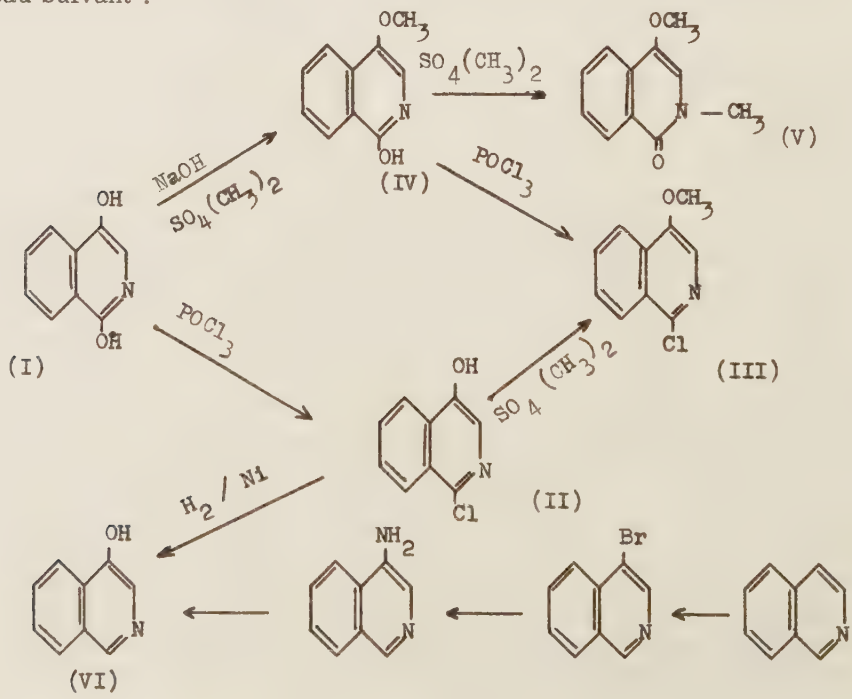
B - CHLORO-1 HYDROXY-4 ISOQUINOLEINES

Ainsi que nous l'avons exposé dans l'introduction de ce travail, les chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléines constituaient le second temps des synthèses que nous avions envisagées. Nos premiers essais ont porté sur la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine elle-même. Cette substance a été assez peu étudiée, sans doute en raison des difficultés que présentait sa préparation. En effet, la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine est très résistante à l'action de l'oxychlorure de phosphore seul et ce n'est qu'en opérant à haute température (160-170°) que GABRIEL et COLMAN (29) ont réussi à obtenir, à côté de la dichloro-1. 4 isoquinoléine, la choro-1 hydroxy-4 isoquinoléine qu'ils décrivent comme un produit fondant à 195-196° avec décomposition. Cette technique, assez dangereuse, a cependant été utilisée par M. ROBISON (71) qui a également montré que la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine peut être obtenue avec un rendement médiocre (33 %) par action du chlorure de l'acide phényl-phosphonique sur la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (72). La méthode de GABRIEL et COLMAN ne se prêtant pas à l'obtention de quantités importantes de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, nous avons tout d'abord appliqué à cette chloruration, la méthode de J. BADDILEY et A. TOPHAM (4) qui permet, par action catalytique de la diméthylaniline ou de la diéthylaniline, de réaliser à pression ordinaire, à l'ébullition du $POCl_3$, des chlorurations qui en l'absence de ces amines nécessitent l'emploi de tubes scellés. Néanmoins, dans le cas de la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine, l'utilisation de ces bases aromatiques rend la purification du produit chloré assez délicate et nous avons constaté qu'il est préférable d'utiliser la triéthylamine comme catalyseur. Dans ces

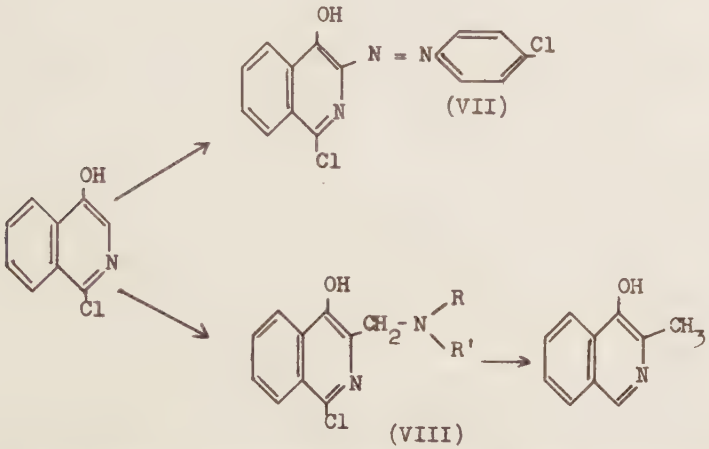
conditions, on obtient la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine (II) avec un rendement voisin de 75 %. Cependant, le produit ainsi préparé présentait un point de fusion (F = 220-224°, décomposition, bloc KÖFLER) assez différent de celui indiqué dans la littérature. La structure de ce dérivé chloré a pu être prouvée par les réactions suivantes :

- la méthylation au moyen du sulfate de méthyle de notre chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine conduit à la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine (III) identique au produit obtenu selon GABRIEL et COLMAN par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine elle-même préparée par méthylation de la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine en milieu alcalin au moyen de l'iodure de méthyle ou d'une molécule de sulfate de méthyle, ce dernier réactif donnant de meilleurs rendements. Remarquons que, dans ce cas, l'emploi d'un excès de sulfate de méthyle conduit à l'oxo-1 méthyl-2 méthoxy-4 dihydro-1. 2 isoquinoléine (V), non encore décrite.

- l'hydrogénation catalytique de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine fournit l'hydroxy-4 isoquinoléine (VI) qui a pu être identifiée avec le produit de référence préparé à partir de l'isoquinoléine ainsi qu'il est indiqué ci-dessous. Ici encore la préparation d'un échantillon de référence s'est révélée nécessaire en raison des divergences de la littérature sur le point de fusion de l'hydroxy-4 isoquinoléine. Remarquons que ce dernier résultat apporte une preuve supplémentaire de l'existence d'une fonction hydroxyle en 4 dans la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine. L'ensemble des réactions est schématisé dans le tableau suivant :

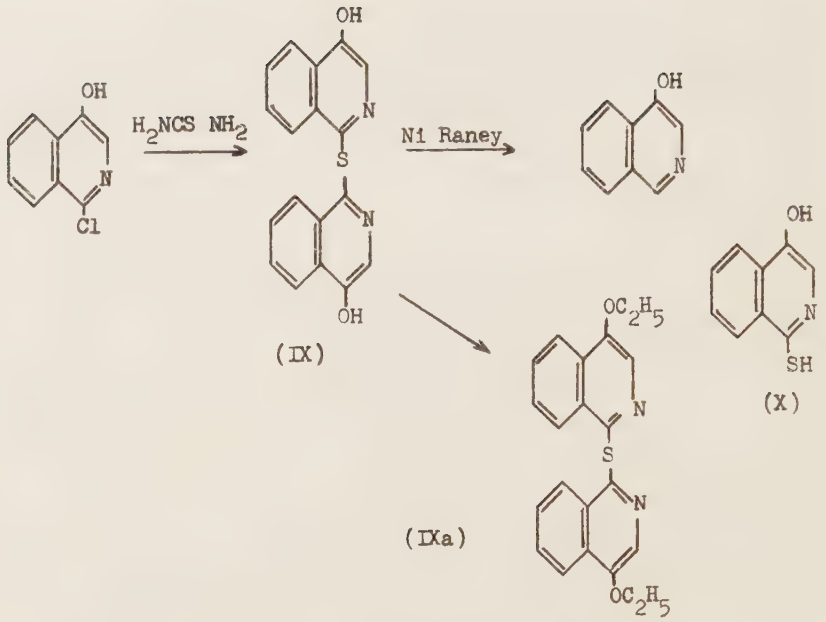


L'atome d'hydrogène en 3 de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine a la mobilité des H ortho des phénols aromatiques. Ainsi par condensation, en milieu alcalin avec le chlorure de para-chlorophénylidiazonium, nous avons obtenu la chloro-1 para-chlorophénylazo-3 hydroxy-4 isoquinoléine (VII), de même par condensation avec le formol et les amines secondaires nous avons pu préparer des bases de Mannich (VIII).



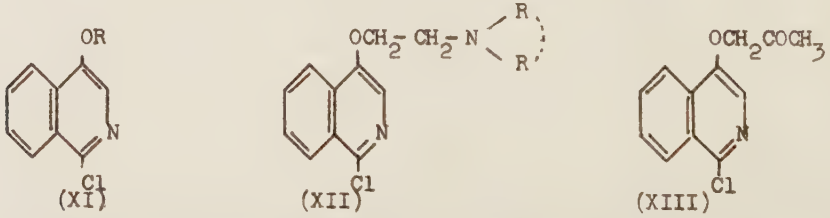
La structure des bases de Mannich a pu être prouvée assez aisément par hydrogénolyse au moyen du nickel Raney en milieu alcalin (NaOH 2 N), à pression et température ordinaires. Dans ces conditions, il y a à la fois hydrogénolyse de la fonction amine tertiaire et de l'atome de chlore ; et l'on obtient ainsi la méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine que nous avons identifiée avec le produit obtenu par synthèse ainsi qu'il sera exposé dans la partie expérimentale.

L'atome de chlore de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, peu mobile, se révèle assez résistant aux attaques nucléophiles. Ainsi la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine n'est pas attaquée, même par chauffage prolongé avec une solution de méthylate de sodium dans le méthanol. Des essais pour préparer la mercapto-1 hydroxy-4 isoquinoléine par action de la thiourée ont échoué, il ne se forme pas de sel d'isothiouronium et nous attribuons au seul produit que nous ayons pu isoler la structure d'un sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1) (IX), ceci par analogie avec des réactions anormales analogues décrites dans la littérature (65) et parce que, par traitement au nickel Raney, (IX) régénère l'hydroxy-4 isoquinoléine. En outre la structure (IX) a été confirmée par alcoylation des fonctions phénol au moyen du bromure d'éthyle en milieu alcalin, ce qui conduit au sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1) dont la structure a été prouvée avec certitude ainsi qu'il sera montré plus loin.



Nous avons pu cependant obtenir aisément la mercapto-1 hydroxy-4 isoquinoléine (X) par action, à température ordinaire, de l'hydrogène sulfuré sur une solution de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine dans la pyridine. Nous aurons l'occasion de revenir plus loin sur cette réaction.

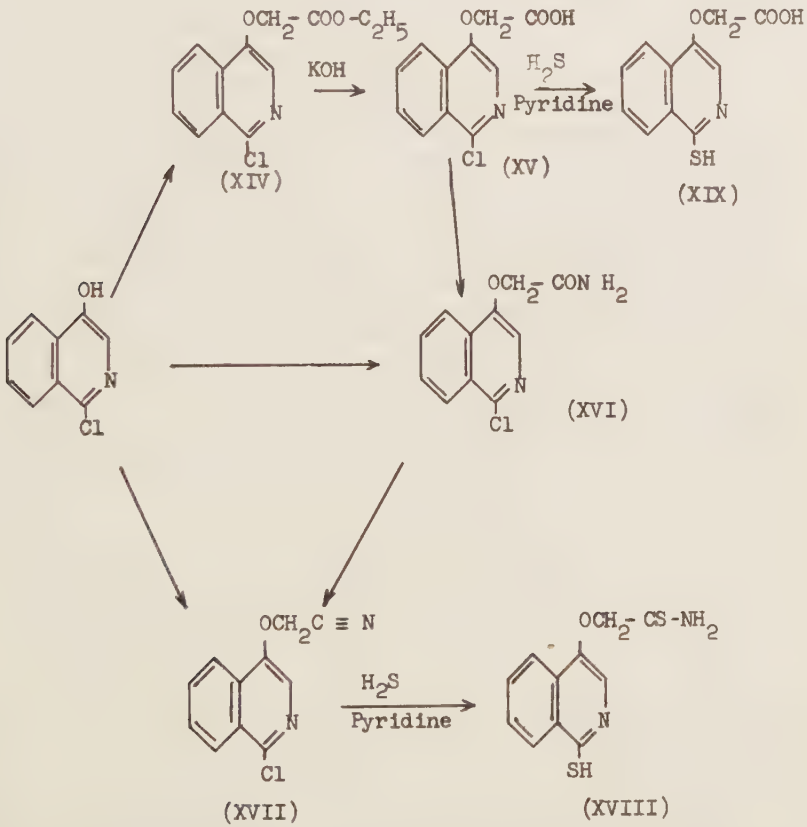
L'alcoylation de la fonction hydroxy-4 est aisément réalisée dans les conditions habituellement employées pour l'alcoylation des phénols et nous avons pu ainsi préparer des alcoyloxy-4 chloro-1 isoquinoléines (XI) dont nous étudierons ultérieurement les dérivés. Le même procédé nous a permis de préparer des chloro-1 β dialcoy-



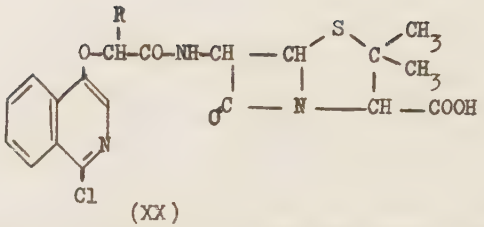
laminoéthoxy-4 isoquinoléines (XII). L'alcoylation est également réalisée sans difficulté avec la chloracétone qui a conduit à la (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétone (XIII).

L'action du monochloracétate d'éthyle permet de préparer aisément le chloro-1 isoquinoléyl oxy-4 acétate d'éthyle (XIV) d'où l'on passe à l'acide (XV) puis à l'amide (XVI) qui peut être également obtenu par action du chloracétamide sur la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en présence de carbonate de potassium. La déshydratation de

l'amide (XVI) par le para-toluène sulfochlorure en présence de pyridine permet d'obtenir le nitrile (XVII) qui est également préparé par alcoylation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine au moyen du chloracétonitrile. C'est en essayant de préparer le thioamide correspondant au nitrile (XVII) par action de l'hydrogène sulfuré sur ce nitrile en solution dans la pyridine à température ordinaire que nous avons observé le remplacement aisé dans ces conditions de l'atome de chlore en 1 par une fonction mercapto. Avec la même technique, l'atome de chlore de l'acide (XV) est également remplacé par une fonction mercapto. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette réaction d'autant plus curieuse qu'elle s'effectue dans des conditions douces et aboutit à la substitution d'un atome de chlore pourtant assez résistant aux réactions nucléophiles.



Divers dérivés de l'acide chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétique (XV) ont été préparés (anilide, hydrazide, etc...). Nous avons pu également obtenir par action de cet acide sur l'acide amino-6 pénicillanique, par la méthode aux anhydrides mixtes, la pénicilline correspondante (XX, R = -H), isolée sous forme de son sel avec le N-méthylamino-2 diphényl-1. 2 éthanol. Cette substance ne présente pas d'intérêt par rapport aux pénicillines existantes.

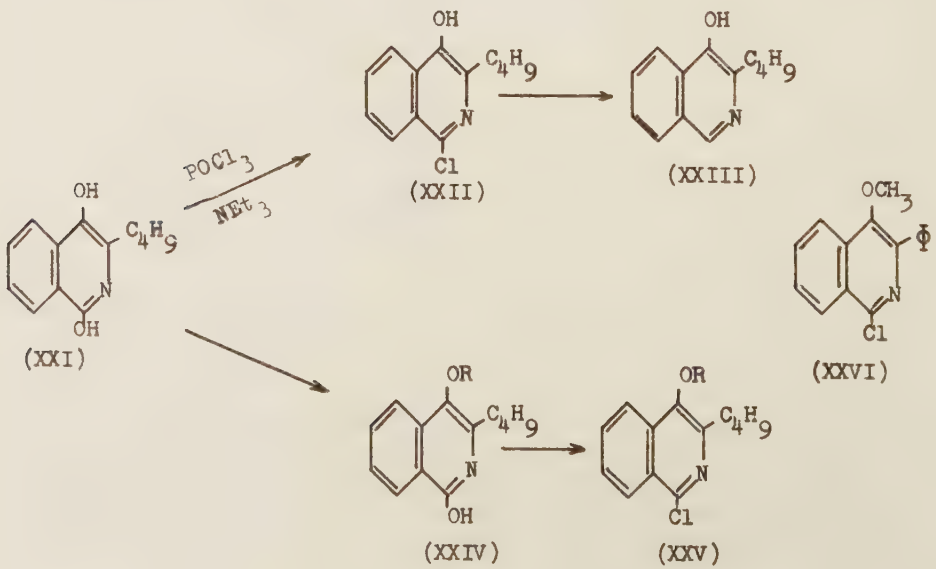


(XX)

Les méthodes que nous venons de développer nous ont permis, en partant de l'α bromopropionate d'éthyle, de préparer l'acide α chloro-1 isoquinoléyloxy-4 propionique et la pénicilline correspondante (XX, R = $-CH_3$).

De même, partant de l'α bromobutyrate d'éthyle, nous avons préparé l'acide α(chloro-1 isoquinoléyl oxy-4) butyrique qui, par action sur l'acide amino-6 pénicillanique a fourni une pénicilline dont il n'a pas été possible de préparer un sel cristallisé pur.

La méthode utilisée pour la préparation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine à partir de la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine a été appliquée à la butyl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléine (XXI), et conduit à la chloro-1 butyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine (XXII) ; cependant, dans ce cas les rendements sont nettement moins bons. La réduction de (XXII), en milieu alcalin par l'hydrogène en présence de nickel Raney conduit à la butyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine (XXIII). Les faibles rendements obtenus lors de la préparation de (XXII), nous ont amenés, pour la préparation des chloro-1 butyl-3 alcoyloxy-4 isoquinoléines à opérer d'abord l'alcoylation de la butyl-3 dihydroxy-1. 4 isoquinoléine par les sulfates d'alcoyls en milieu alcalin qui conduit, avec de bons rendements aux hydroxy-1 butyl-3 alcoyloxy-4 isoquinoléines (XXIV) dont



la chloruration en 1 est aisément réalisée par l'oxychlorure de phosphore seul. De même, ainsi qu'il est décrit dans la littérature, la chloruration de l'hydroxy-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine par $POCl_3$ fournit la chloro-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine (XXVI) avec un bon rendement.

C - DERIVES DES CHLORO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES

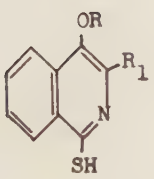
Dans cette partie de notre travail nous avions pour objectif, en partant des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines de préparer :

- les mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (I), matières premières nécessaires à l'obtention des dialcoylaminoéthyl mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines dont on pouvait espérer des actions pharmacodynamiques intéressantes.

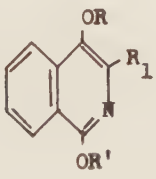
- les dialcoyloxy-1. 4 isoquinoléines (II), en particulier les termes pour lesquels R' est constitué par une chaîne β dialcoylaminée dont il était intéressant d'étudier les propriétés pharmacodynamiques, la structure de ces substances étant voisine de celle d'anesthésiques connus.

- les hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (III).

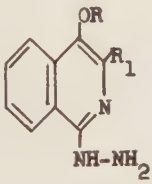
- les amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (IV).



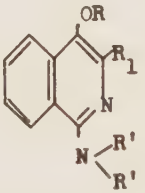
(I)



(II)



(III)

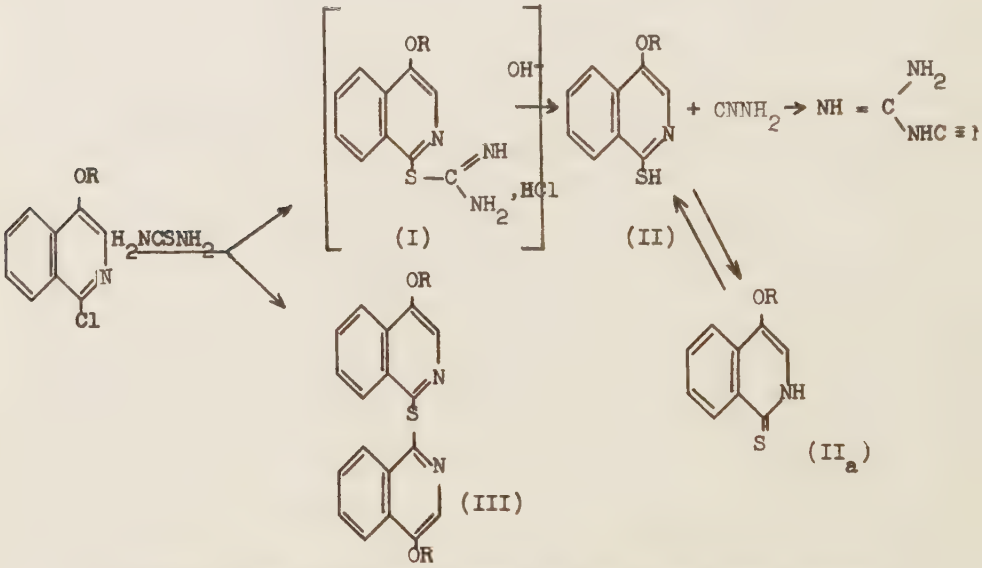


(IV)

La préparation de ces substances revenait à étudier l'attaque nucléophile des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines par différents réactifs. Ainsi que nous allons l'exposer, ces réactions se sont montrées, parfois, particulièrement difficiles et certains des produits n'ont pu être obtenus que par des voies détournées. Certaines méthodes originales ont été mises au point, notamment pour la préparation des dérivés mercapto-1.

1) Mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines

Parmi les méthodes permettant le passage des dérivés halogénés aux dérivés mercapto correspondants, il nous a d'abord paru intéressant d'étudier, en raison de sa simplicité, la technique utilisant le passage par l'intermédiaire des sels d'isothiouronium (65). Cette méthode consiste à préparer dans un premier temps un sel d'isothiouronium (I) par action, à chaud en milieu alcoolique du dérivé halogéné sur la thiourée. Ce sel, par chauffage en milieu alcalin, conduit au dérivé mercapto (II). Le plus souvent on peut ne pas isoler le sel d'isothiouronium et effectuer l'hydrolyse alcaline sur le produit brut résultant de l'action de la thiourée sur le dérivé halogéné.



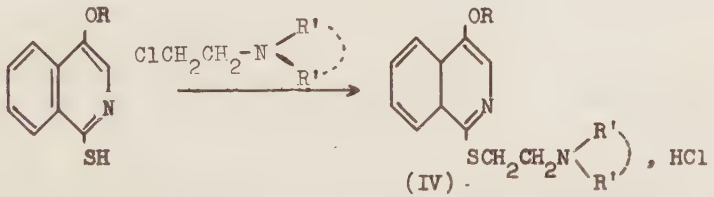
Cependant, cette réaction, assez générale, peut être perturbée par une réaction secondaire conduisant à un sulfure (III). Pour expliquer la formation des sulfures, on peut admettre une réaction de (II) sur le dérivé halogéné, ou bien une réaction entre le sel d'isothiouronium et le dérivé halogéné (91) et le dérivé thiol provenant de la dissociation du sel d'isothiouronium (73) (80).

L'application de cette méthode aux chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines a toujours fourni en quantité importante les sulfures (III) dont la proportion formée paraît dépendre de la nature du radical R : ainsi avec la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine, nous avons obtenu comme produit principal le sulfure de bis (méthoxy-4 isoquinoléyl-1) (III, R = $-CH_3$), tandis qu'avec la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, il y a formation à côté du sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1)

(III, R = $-C_2H_5$), d'un sel d'isothiouronium, soluble dans l'alcool et que nous n'avons pu isoler à l'état pur, mais dont l'hydrolyse alcaline conduit à la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (II, R = $-C_2H_5$). En raison des faibles rendements en mercapto-1 isoquinoléines, cette méthode n'est pas utilisable pour la préparation de ces produits, c'est pourquoi nous avons mis au point une technique mettant à profit un fait signalé au paragraphe précédent, à savoir que, en solution pyridinique saturée d'hydrogène sulfuré, à température ambiante, l'atome de chlore des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines est remplacé avec un bon rendement par une fonction SH. Cette méthode, appliquée aux chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines correspondantes nous a permis de préparer la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (II, R = $-C_2H_5$) et la mercapto-1 butoxy-4 isoquinoléine (II, R = $-C_4H_9$).

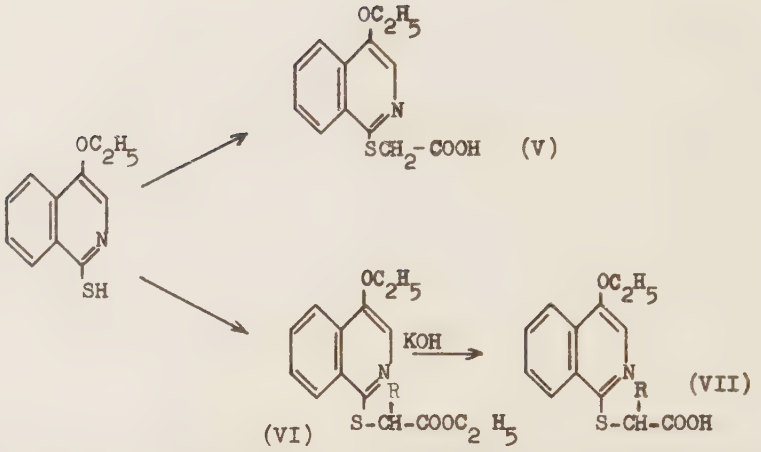
Remarquons que, comme pour les hydroxy-1 isoquinoléines, ces mercapto-1 isoquinoléines sont susceptibles de présenter une tautomérie thiol (formule II) ⇌ thione (formule IIa). L'étude des spectres I. R. donnera l'occasion de revenir sur ce point.

Les mercapto-1 isoquinoléines sont facilement alcoylables au soufre par les sulfates d'alcoyls en milieu alcalin pour conduire aux alcoylmercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. L'action des β dialcoylaminochloréthanes en milieu acétonique conduit directement aux chlorhydrates des β dialcoylaminoéthylmercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (IV).



(IV)

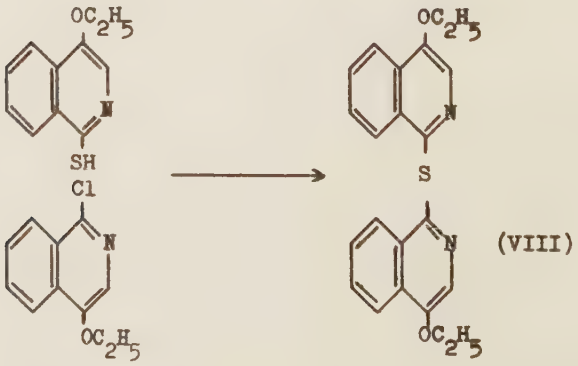
La fonction mercapto des mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines est très résistante à l'hydrolyse. Ainsi le chauffage prolongé de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine en solution aqueuse avec un excès d'acide monochloracétique conduit à la carboxyméthyl mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (V), elle-même très résistante à l'hydrolyse acide, qui, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, laisse le produit inchangé et ne conduit pas à l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine. De telles exceptions ne sont pas rares et ont été notamment observées avec certaines carboxyméthylmercapto-2 pyrimidines (41), carboxyméthylmercapto-2 purines (46) (47) et carboxyméthylmercapto-3 triazoles (20).



La mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine se condense aussi très aisément avec les esters α bromés pour conduire aux esters (VI) dont la saponification permet de préparer les acides (VII) ; nous avons ainsi obtenu l'acide α (éthoxy-4 isoquinoléyl-1 mercapto) propionique (VII, R = $-CH_3$) et l'acide α (éthoxy-4 isoquinoléyl-1 mercapto) butyrique (VII, R = $-C_2H_5$). Il n'a pas été possible de condenser ces acides avec l'acide amino-6 pénicillanique par la méthode aux anhydrides mixtes, l'action du chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine donnant des produits goudronneux.

Structure du sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1)

Dans le but de préciser la structure du sulfure (VIII) obtenu lors de l'action de la thiourée sur la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine nous avons réalisé la synthèse de ce produit par condensation de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine avec la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine :

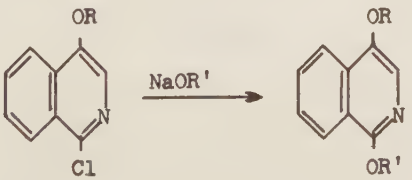


Cette réaction s'est révélée difficile : ainsi le dérivé sodé de la mercapto-isoquinoléine ne réagit pratiquement pas avec la chloro-isoquinoléine, qu'on opère dans le méthanol à reflux ou dans le diméthylsulfoxyde à 120-130°, même durant un temps prolongé (après 20 H, il n'y a pratiquement pas de chlore ionisé dans le milieu). Le dernier de ces solvants est pourtant connu pour favoriser les réactions ioniques, nous aurons d'ailleurs l'occasion d'en voir une application plus loin. A haute température (180°), dans le diméthylsulfoxyde, on note l'apparition de chlore ionisé, mais les réactions sont complexes et donnent des produits fortement colorés dont (VIII) n'a pu être isolé.

Par contre, en chauffant, à reflux une solution pyridinique de proportions équimoléculaires de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine et de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, on note assez rapidement l'apparition d'ions Cl^- dans le milieu et, après un temps de chauffage suffisant, on isole un sulfure (VIII) identique à celui obtenu lors de l'action de la thiourée sur la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine. Ce résultat apporte une confirmation de la structure de (VIII) et montre l'action favorable de la pyridine sur les réactions d'alcoylation au niveau des fonctions thiol. Le mécanisme en est assez obscur, en effet, on pouvait supposer que la pyridine formait avec le dérivé halogéné un sel de pyridinium plus réactif que le dérivé halogéné lui-même. Cette hypothèse ne paraît pas devoir être retenue ; en effet, par ébullition prolongée de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine en présence de pyridine, on ne note l'apparition que de très faibles quantités de chlore ionisé, ce qui paraît exclure la formation d'un sel de pyridinium en quantité importante. Les amines tertiaires comme la triéthylamine ne paraissent pas avoir la même influence favorable sur la réaction.

2) Dialcoyloxy-1. 4 isoquinoléines

Ces substances ont été obtenues par action des alcoolates alcalins sur les halogéno-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. La faible réactivité du chlore a rendu ces réactions assez laborieuses : il est difficile d'obtenir des réactions complètes.

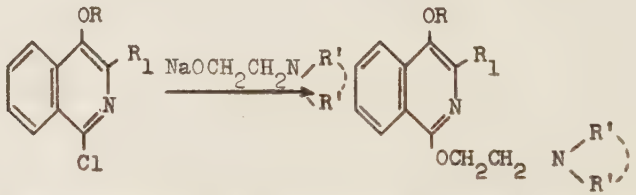


(IX)

Ainsi, par chauffage prolongé à reflux dans l'alcool, de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine avec un excès d'éthylate de sodium, on arrive à isoler la diéthoxy-1. 4 isoquinoléine (IX, R = R' = $-C_2H_5$),

bien que la réaction soit incomplète. La chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine chauffée dans le méthanol à reflux en présence d'un excès (5 mol) de méthylate de sodium, ne donne qu'une réaction incomplète : après 20 H d'ébullition, il n'y a qu'environ 70 % du chlore éliminé sous forme ionisée. L'obtention de la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine pure (IX, R = R' = $-CH_3$) est alors pratiquement impossible en raison des caractères de solubilité très voisins de cette substance et de la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine du départ. L'action du méthylate de sodium en excès dans le toluène sur le dérivé chloré n'a pas permis non plus d'obtenir la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine suffisamment pure, la réaction étant encore incomplète. Nous sommes parvenus à obtenir la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine par action d'un excès de méthylate de sodium (5 mol) sur la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine en solution dans le diméthylsulfoxyde à 120°. Dans ces conditions, la réaction est complète en 2 H environ et la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine peut être obtenue parfaitement pure. Ce résultat est un nouvel exemple de l'intérêt du diméthylsulfoxyde comme solvant pour la réalisation de certaines réactions ioniques (26).

Par action des dérivés sodés des dialcoylamino-2 éthanols, dans un solvant aromatique (toluène, xylène), nous avons préparé les β dialcoylamino-éthoxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines (X) qui ont été isolées sous forme de sels bien cristallisés et faciles à purifier.



Ces réactions n'ont pas présenté de grandes difficultés, les produits basiques de la réaction se séparant aisément des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines qui n'ont pas réagi.

3) Amino-1, alcoylamino-1, dialcoylamino-1 et hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines

a - Amines primaires et hydrazines

Nous traiterons dans le même paragraphe ces deux types de substances car, comme nous allons l'exposer, les hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines se sont révélées les intermédiaires les plus intéressants pour la préparation des amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines.

Nos premiers essais ont porté sur la préparation de l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (II) à partir de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine (I). La voie la plus simple paraissait être de faire agir l'ammoniac sur le dérivé halogéné. Cependant, cette méthode est assez

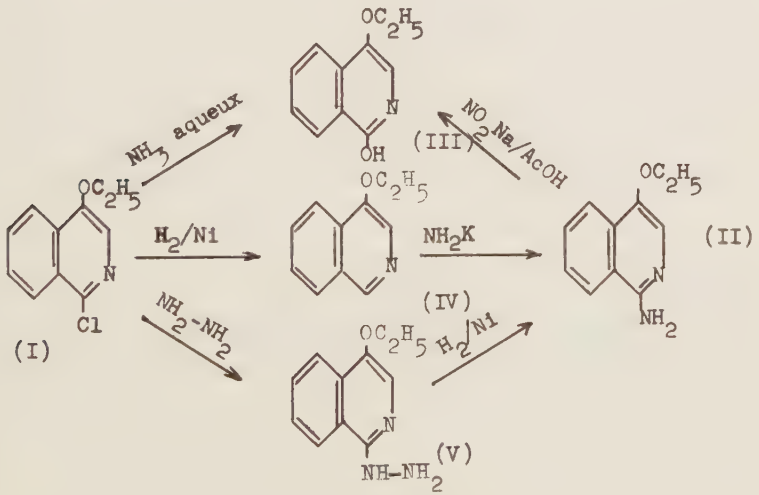
décevante : l'atome de chlore, dont nous avons déjà constaté la faible réactivité au cours d'autres réactions nucléophiles, s'est montré ici, également, particulièrement résistant. En effet :

- l'action de l'ammoniac alcoolique à températures élevées (jusqu'à 200°), durant un temps prolongé (15-20 heures) n'a pas donné l'amine attendue.

- l'ammoniaque aqueuse en présence de catalyseurs (SO_4Cu) généralement utilisés pour favoriser ce type de réactions n'a conduit qu'à l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine (III).

- l'amidure de sodium n'a pas permis non plus de réaliser la préparation de l'amine cherchée.

Devant ces échecs nous avons essayé une deuxième voie : la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine est réduite catalytiquement avec un bon rendement en éthoxy-4 isoquinoléine (IV) sur laquelle on fait agir l'amidure de potassium ; il est connu en effet (CHICHIBABINE (14), BERGSTROM (6)) que l'isoquinoléine elle-même, sous l'action de l'amidure de potassium, donne l'amino-1 isoquinoléine, avec un rendement voisin de 80 %. On pouvait donc espérer que (IV) donnerait un résultat analogue. Cependant, en nous plaçant dans les conditions indiquées dans la littérature comme les plus favorables à



l'amination de l'isoquinoléine (7), nous avons récupéré environ 40 % d'éthoxy-4 isoquinoléine inchangée et le rendement final en amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine a été très mauvais. Le produit obtenu par ce procédé est d'ailleurs difficile à purifier.

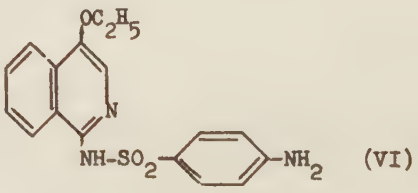
Nous avons alors envisagé de préparer l'amine primaire (II) par hydrogénolyse de l'hydrazine correspondante (V) que nous dési-

rions, en outre, préparer en raison de ses propriétés pharmacodynamiques éventuelles, ainsi que nous l'avons exposé dans l'introduction de ce travail. L'hydrogénolyse des hydrazines, pour l'obtention d'amines primaires difficilement accessibles par d'autres voies, a déjà été employée notamment pour la préparation de l'amino-9 acridine (42), les amino-sucres (93) (94) et, tout récemment, pour la préparation de la diméthoxy-2. 4 amino-6 pyrimidine (61).

La préparation de l'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (V) par action de l'hydrazine sur la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine s'est montrée plus laborieuse que celle des composés voisins ; en effet, l'hydrate d'hydrazine, même en excès, ne réagit pratiquement pas à reflux en milieu alcoolique. Ce n'est que par ébullition prolongée dans un gros excès d'hydrate d'hydrazine que la réaction peut avoir lieu. Les rendements sont alors excellents.

L'hydrogénolyse de la fonction hydrazine a été réalisée à pression et température ordinaires en atmosphère d'hydrogène, en présence de nickel Raney. Au cours de cette opération, nous avons observé un résultat à première vue paradoxal : plus la quantité de catalyseur utilisé par rapport à la quantité de substance mise en oeuvre est importante, plus le volume d'hydrogène absorbé est faible et s'éloigne de la théorie, bien que l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (II) se forme pratiquement dans tous les cas avec le même rendement. Ces faits, peuvent, à notre avis, s'expliquer par une participation de l'hydrogène occlus dans le catalyseur à l'hydrogénolyse du dérivé hydrazino. Cette hypothèse paraît être confirmée par le fait qu'il est possible de provoquer l'hydrogénolyse des hydrazines par simple ébullition dans l'alcool en présence de nickel Raney (61) ; dans ce cas, l'hydrogène occlus suffit à lui seul pour réaliser la réaction.

L'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (II) préparée selon cette méthode est identique au produit obtenu par amination de l'éthoxy-4 isoquinoléine et sa structure a été confirmée par la désamination nitreuse qui conduit à l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine (III). Quelques dérivés de la fonction amine ont été obtenus, dont le para-aminophénylsulfamide (VI).



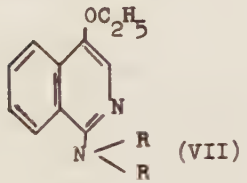
(VI)

Les méthodes précédentes nous ont permis de préparer diverses hydrazino-alcoyloxy-4 isoquinoléine dont l'hydrogénolyse de certains termes a donné les amines primaires correspondantes.

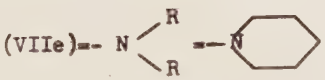
b - Amines secondaires et tertiaires

La faible réactivité de l'atome de chlore de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine vis-à-vis de l'ammoniac nous a amené à étudier le comportement de cette chloro isoquinoléine vis-à-vis des amines primaires et secondaires. A condition d'opérer à des températures suffisamment élevées, les substitutions nucléophiles ont lieu normalement : ainsi en solution méthanolique, à 170°, la méthylamine conduit à la méthylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (VIIa), la benzylamine, à la benzylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (VII b), la cyclohexylamine, à la cyclohexylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (VII c).

	VIIa	VIIb	VIIc	VIId
R	- H	- H	- H	- CH_3
R'	- CH_3	- $CH_2\Phi$	-C_6H_{11}	- CH_3



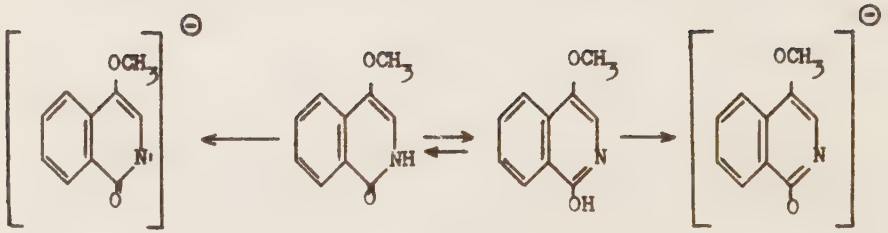
(VII)



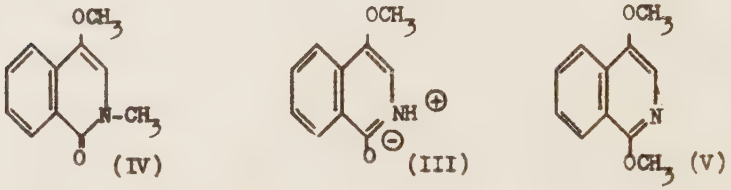
De même, la diméthylamine, en solution toluènique, à 200°, donne la diméthylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (VIId) et la pipéridine, à 170°, la N-pentaméthylène amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine (VIIe).

D - STRUCTURE DES HYDROXY-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES

Ainsi que nous l'avons indiqué précédemment, la fonction hydroxy en 1 des hydroxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléine, qui présente un caractère acide marqué, peut, en principe donner lieu à une tautomérie lactime ⇌ lactame. Nous avons plus spécialement étudié le cas de l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine dont la structure lactame correspond au schéma (I) et la structure lactime au schéma (II).



(Ia) (I) (II) (IIa)



(IV) (III) (V)

Remarquons que, à l'état neutre, la molécule peut également exister sous la forme "Zwitterion" (III). En solution alcaline, la forme lactame (I) donnerait le carbanion (Ia), la forme lactime, le carbanion (IIa).

Dans le but d'étudier la possibilité d'existence des structures (I) et (II) nous avons comparé les spectres d'absorption U. V.* de l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine en milieu alcoolique et en solution alcaline diluée, aux spectres de l'oxo-1 méthyl-2 méthoxy-4 dihydro-1. 2 isoquinoléine (IV) dont la structure correspond au carbanion (Ia), et de la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine dont la structure correspond au carbanion (IIa). L'examen de ces spectres (fig. 1) montre que sans pouvoir exclure d'une façon absolue l'existence d'une forme énolique, la forme lactame (I) paraît prépondérante, aussi bien en solution alcoolique, qu'en solution alcaline, ce qui est le cas pour un grand nombre de composés orthohydroxylés des hétérocycles azotés (34) (57).

(*) Les spectres d'absorption U.V. ont été déterminés sur spectrophotomètre JOBIN-YVON. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER Infracord.

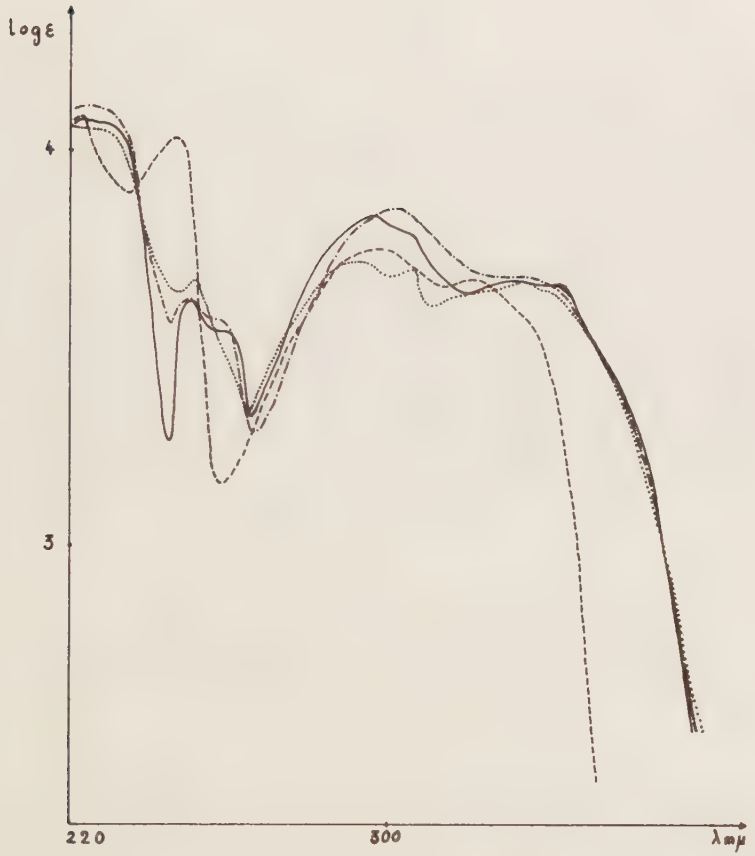


Fig. 1 - Spectres U. V.

Solvant

Alcool 95 % —— hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine
Alcool 95 % ---- diméthoxy-1. 4 isoquinoléine
Alcool 95 % -.-.- oxo-1 méthyl-2 méthoxy-4 dihydro-1. 2 isoquinoléine.

NaOH N/100 ..... hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine.

Nous avons également examiné les spectres I. R. de l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine à l'état solide (pastille en KBr) (fig. 2). On note, comme pour tous les composés comportant une liaison CO - NH à caractère acide (35), une forte bande large entre 2500 cm^{-1} et 3300 cm^{-1} qui disparaît dans les spectres des dérivés

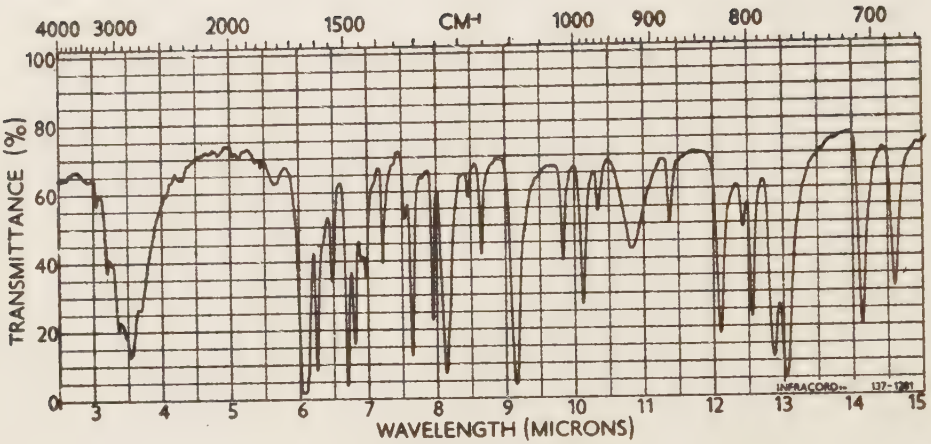


Fig. 2 - Hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine (KBr)

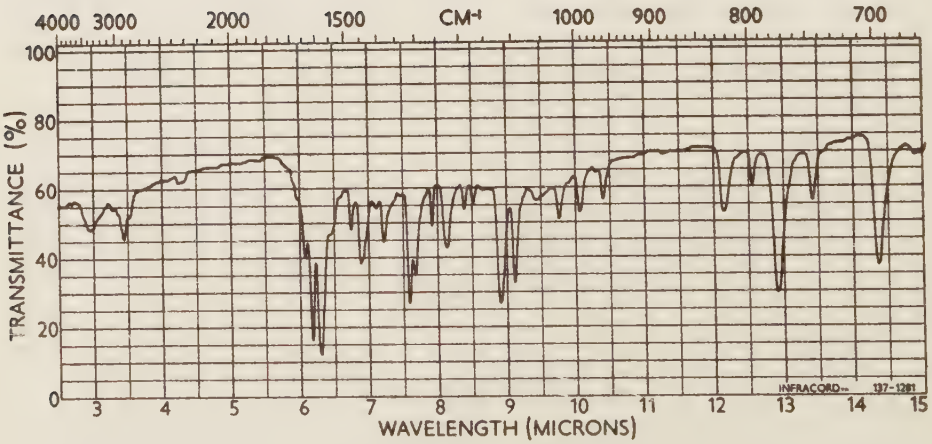


Fig. 3 - Oxo-1 méthyl-2 méthoxy-4 dihydro-1, 2 isoquinoléine (KBr)

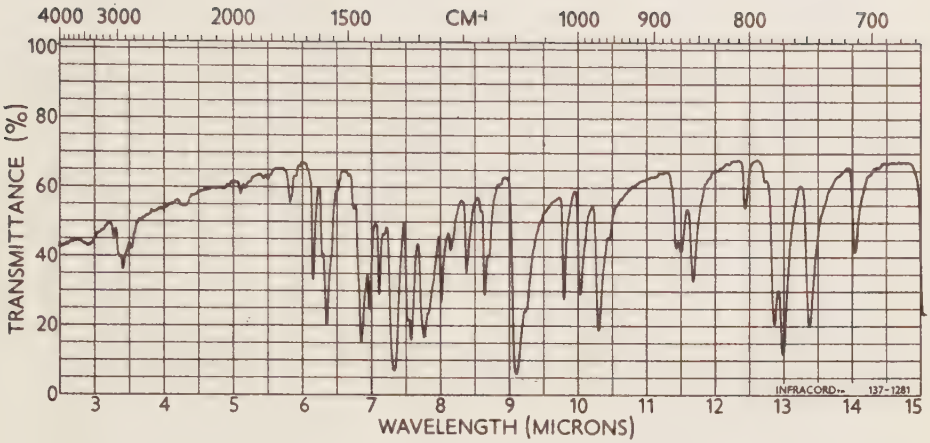


Fig. 4 - Diméthoxy-1-4 isoquinoléine (KBr)

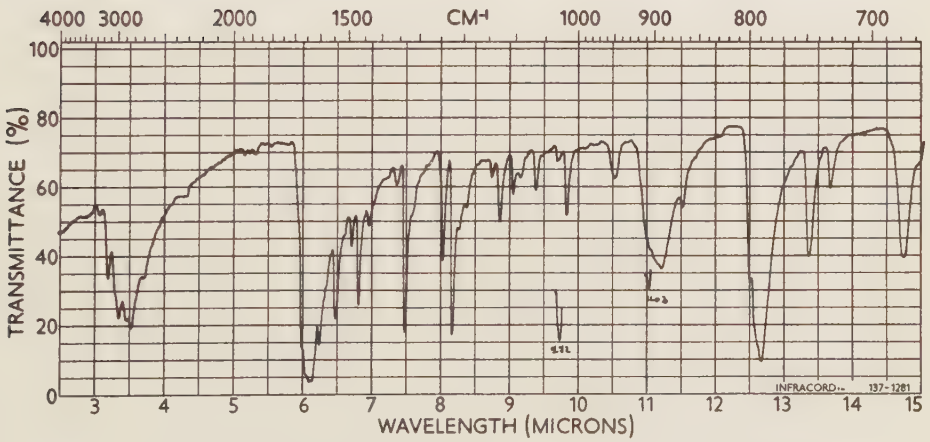
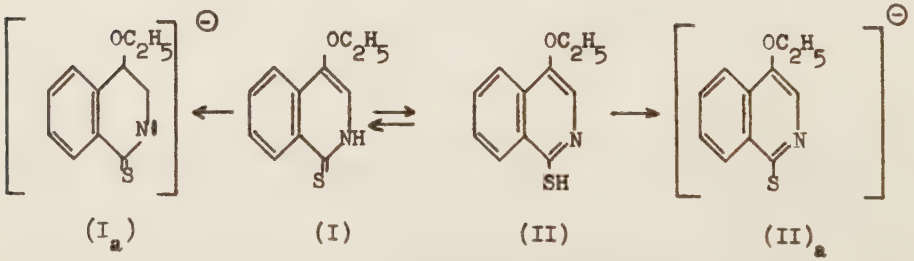


Fig. 5 - Hydroxy-1 isoquinoléine (KBr)

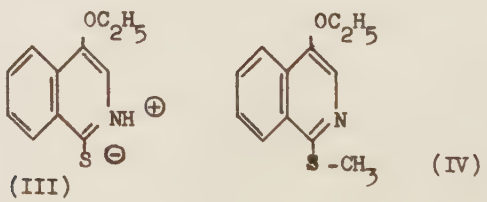
(IV) (fig. 3) et (V) (fig. 4). Cette bande large est composée de plusieures autres bandes où il est possible de reconnaître vers 3200 cm^{-1} et 3100 cm^{-1} celles qui sont caractéristiques des fonctions - NH -. La structure (II) paraît pouvoir être éliminée en raison de l'absence d'absorption dans la région 3600 cm^{-1}, caractéristique de la fonction - OH (55). Par contre, la présence d'une forte bande à 1650 cm^{-1} (bande I de la fonction amide (5)), absente dans le spectre de la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine (fig. 3) est en faveur de la structure (I) de l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine. Ces résultats sont analogues à ceux trouvés par MASON pour l'hydroxy-1 isoquinoléine (55), dont nous donnons également le spectre I. R. (fig. 5).

E - STRUCTURE DES MERCAPTO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES

Nous avons étudié plus spécialement le cas de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine. Cette substance peut présenter en principe une tautomérie thiolactame (I) $\rightleftharpoons$ thiolactime (II).



(I_a) (I) (II) (II_a)



(III) (IV)

La forme "Zwitterion" (III) peut également être envisagée pour la molécule en solution neutre. En solution alcaline, les structures (I) et (II) donneraient respectivement les carbanions (Ia) et (IIa).

Spectres d'absorption U. V. - Nous avons comparé les spectres d'absorption U. V. de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine en solution neutre et en solution alcaline au spectre de la méthyl-mer-

capto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (IV) dont la structure est du même type que l'anion (IIa). La figure 6 montre que, en solution alcoolique, le composé mercapto a un spectre d'absorption très différent de son dérivé méthyl-mercapto. Par contre, en milieu alcalin la courbe

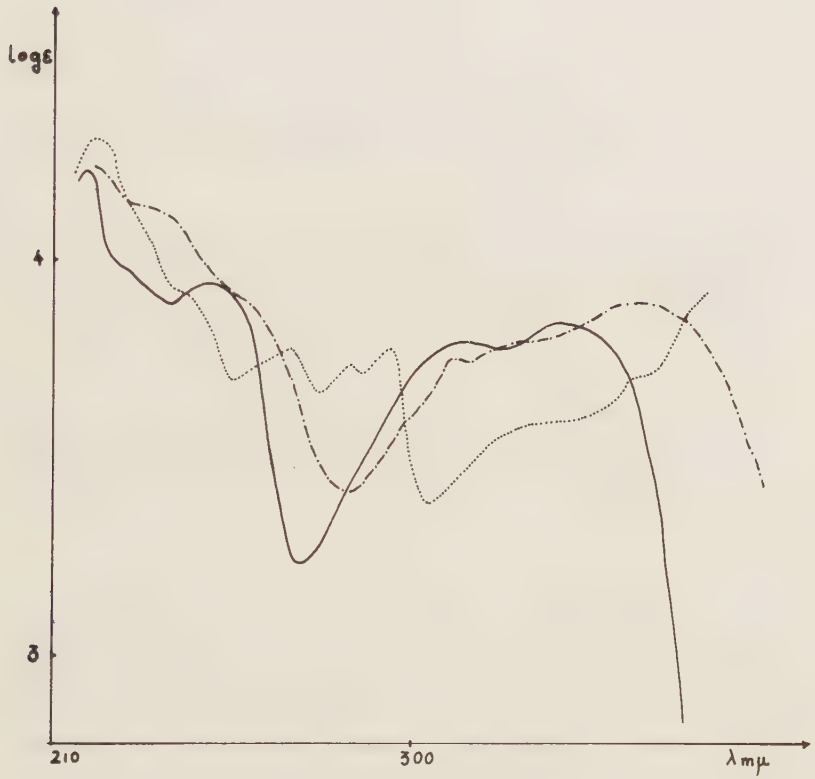


Fig. 6 - Spectres U. V.

——— méthyl mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (alcool 95 %)
—.—.— mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (NaOH N/100)
..... mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (alcool 95 %)

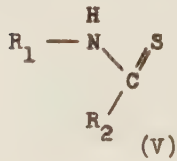
d'absorption se rapproche de son composé méthylé. Les résultats permettent d'admettre l'existence de la forme thiolactame (I) en solution neutre, tandis qu'en solution alcaline le molécule existerait sous la forme de l'anion (IIa) correspondant à la forme thiolactime (II). Des résultats analogues ont été observés sur d'autres composés comportant la fonction thiolactame tels que les oxazolthiones

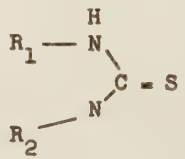
(34). De même en solution neutre, les 2 mercapto pyridines (48) et d'autres mercapto pyridines (2) existent principalement sous forme thiolactame.

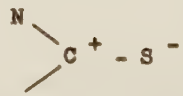
Spectres I. R. - Nous avons comparé le spectre I. R. de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine à l'état solide (KBr) (fig. 7) à celui de la méthyl-mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (fig. 8). L'interprétation de ces spectres est assez délicate. Dans un travail récent concernant les composés mercapto N hétérocycliques, où est étudié notamment le spectre I. R. de la mercapto-1 isoquinoléine, E. SPINNER (77) considère comme caractéristique de la fonction - C(=S) - NH des thiolactames, 4 bandes d'absorption :

- à l'état solide, une bande faible caractéristique du groupe -NH- à 3160-3190 $^{cm-1}$ (3189 $^{cm-1}$ pour la mercapto-1 isoquinoléine). En solution une bande assez fine vers 3350 - 3420 $^{cm-1}$ (3376 $^{cm-1}$ pour la mercapto-1 isoquinoléine) est attribuée aux fonctions -NH- non associées.
- une bande intense entre 1600 - 1700 $^{cm-1}$ (1627 $^{cm-1}$ pour la mercapto-1 isoquinoléine), qui reste à la même fréquence à l'état solide (KBr) ou en solution, SPINNER attribue cette bande aux liaisons C = C et C = N qui ne font pas partie d'un cycle aromatique.
- une bande caractéristique de la liaison thiocarbonyle C = S dans la région 1100 - 1190 $^{cm-1}$ (mercapto-1 isoquinoléine 1170 $^{cm-1}$). Pour la plupart des composés examinés par SPINNER, cette bande est la plus forte du spectre, excepté pour les mercapto-2 et mercapto-4 pyrimidines ainsi que pour la mercapto-1 isoquinoléine. Cette bande n'est pas toujours spécifique, en effet, pour certains composés, les dérivés méthyl-mercapto correspondant aux composés mercapto absorbent dans la même région. Remarquons que différents auteurs (SPINNER (77) et BELLAMY (5)) ne sont pas d'accord sur la fréquence à attribuer aux bandes d'absorption de la fonction C = S.

Notons que RANDALL et coll. (67), étudiant différents thioamides (V) ou thiouréides (VI) indiquent la présence constante d'une bande de forte intensité entre 1613 $^{cm-1}$ et 1471 $^{cm-1}$ qu'ils attribuent à une vibration de liaison de structure ionique (VII). Pour cette raison, ils nomment cette bande "bande d'ion thiouréide" et l'estiment caractéristique des structures (V) et (VI).


(V)


(VI)


(VII)

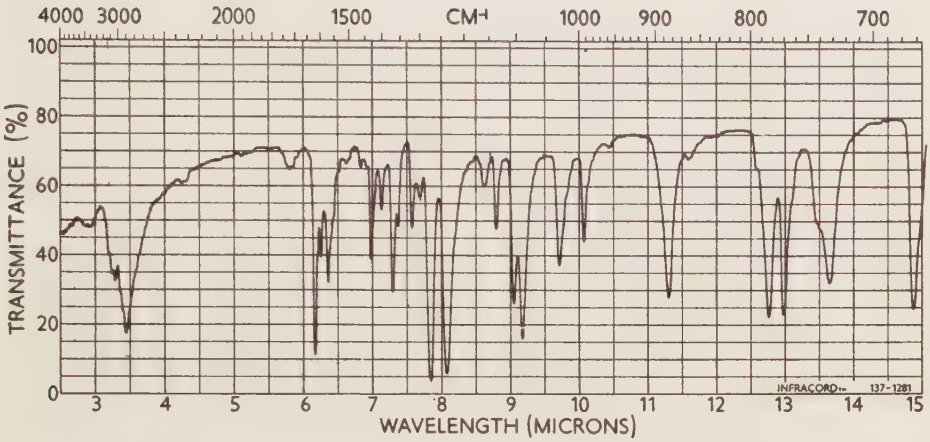


Fig. 7 - Mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine.

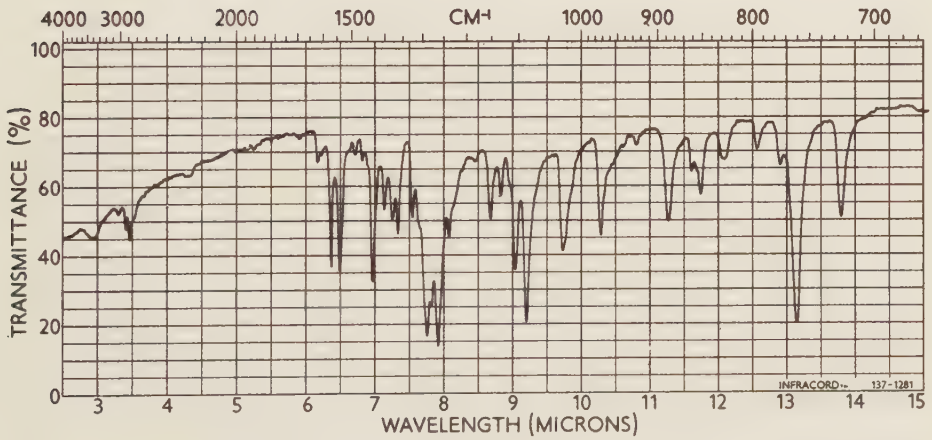


Fig. 8 - Méthyl mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine

Enfin dans un article récent (52) sur le mercapto-2 benzothiazole les auteurs attribuent la bande 3100^{cm-1} à une vibration NH associée, tandis que l'existence des bandes SH et CS n'a pu être mise en évidence de façon certaine.

Le spectre I. R. de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine montre :

- une bande très intense vers 1620^{cm-1} et une autre beaucoup moins intense vers 1600^{cm-1}. Ces deux bandes disparaissent dans le composé méthyl mercapto.
- une bande vers 1130^{cm-1}, d'intensité moyenne, fortement atténuée dans le spectre du dérivé méthyl mercapto.
- une bande faible vers 3150^{cm-1}, probablement due aux fonctions NH non associées.
- une absorption importante dans la région 2700^{cm-1} à 3100^{cm-1} probablement due à l'existence de formes associées. L'ensemble de ces résultats est en faveur d'une structure thiolactame (I) pour la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine.

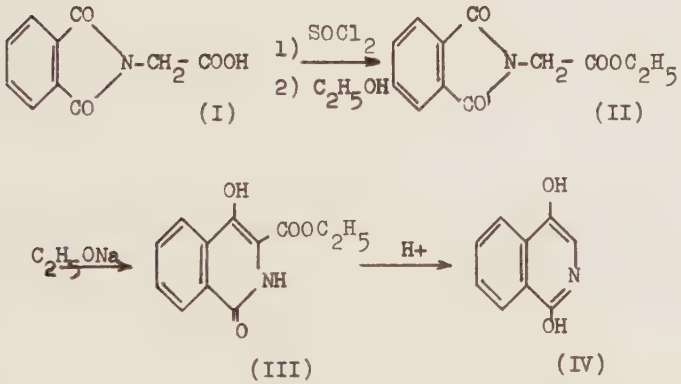
oOo

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I.

PREPARATION DES DIHYDROXY-1. 4 ISOQUINOLEINES

I. - DIHYDROXY-1. 4 ISOQUINOLEINE



L'acide phtalimido-acétique (I) et son ester éthylique (II) ont été préparés selon DRECHSEL (18) et REESE (68).

Ester éthylique (II) : 164 g d'acide phtalimido-acétique sont additionnés par petites fractions à 400 cm3 de chlorure de thionyle. Le mélange est chauffé 1 heure à reflux et l'excès de chlorure de thionyle éliminé sous vide. De l'alcool éthylique (200 cm3) est ajouté lentement, sous refroidissement. Le mélange est versé sur 1 litre d'eau glacée, l'ester précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 159 g (85, 5 %) ; F = 110°.

Ester éthylique de l'acide dihydroxy-1. 4 isoquinoléyl-3 carboxylique (III) : La transposition de l'ester éthylique de l'acide phtalimido-acétique a été effectuée selon la méthode décrite par GABRIEL

et COLMAN (29) : 117 g de l'ester précédent sont dissous dans 320 cm3 d'alcool absolu et mélangés à une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 12,7 g de sodium et 200 cm3 d'alcool absolu, le mélange (jaune) est chauffé 2 heures à 110-120° en autoclave. Après refroidissement la masse solide est reprise par 2 litres d'eau chaude jusqu'à dissolution complète. A la solution brune, on ajoute 200 g de chlorure d'ammonium. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 91 g (86,3 %) ; F = 194° * .

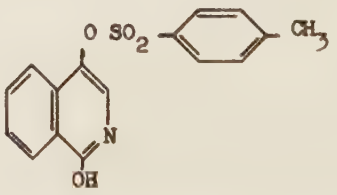
Dihydroxy-1.4 isoquinoléine (IV) (29) (31)

112 g de l'ester précédent et 1000 cm3 d'acide sulfurique à 50 % sont portés 3 heures à reflux. La solution est versée dans 1500 cm3 d'eau, le précipité est essoré, lavé à l'eau et à l'alcool. Rdt 71 g (77,4 %).

Se colore en rouge vers 200°, n'est pas encore fondu à 280°.

Nous avons préparé l'ester mono para-toluène sulfonique de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine, qui traité par le nickel Raney, préparé selon MOZINGO (59), conduit avec un très faible rendement à l'isocarbostyryl. Ceci permet de confirmer la position en 1 de l'un des hydroxyles de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine. C'est pratiquement la seule méthode qui permet de remplacer un OH phénolique par un atome d'hydrogène. Elle a d'abord été utilisée par G. W. KENNER, M. MURRAY (50) et MOZINGO (60) puis reprise par VENKATARAM (88).

Ester mono para-toluène sulfonique de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine.



12,4 g de para-toluène sulfochlorure sont ajoutés par petites fractions et sous agitation à 6,4 g de dihydroxy-1.4 isoquinoléine en suspension dans 50 cm3 de pyridine. La dihydroxy-1.4 isoquinoléine passe presque totalement en solution. On continue l'agitation 3/4 d'heure à température ordinaire, puis chauffe 3 heures au bain-

---

* Les points de fusion sont pris au bloc Kofler pour F < 250°, au-dessus de cette température au bloc Maquenne.

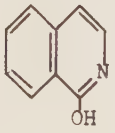
marie. Le léger insoluble est séparé par filtration, la solution versée dans l'eau, l'ester précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool aqueux à 60 %. Rdt = 2,8 g (22 %) ; F = 213°. ROBISON (71) indique 208°, OCHIAI (64) 205°.

Analyse $C_{16}H_{13}NO_4S$ (315,27)

Calculé :	C = 60,90	H = 4,16	N = 4,44	S = 10,03
Trouvé :	C = 60,94	H = 4,19	N = 4,13	S = 10,02

La même réaction réalisée en utilisant un excès de para-toluène-sulfochlorure donne un sous-produit (F = 132°) qui n'a pu être identifié.

Réduction de l'ester para-toluène-sulfonique de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine : Isocarbostyryl

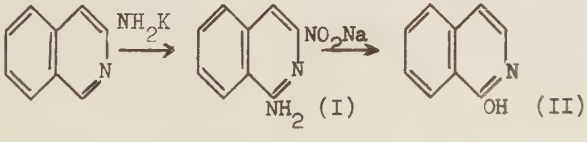


Une solution chaude de 3,5 g d'ester para-toluène-sulfonique de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine dans 180 cm3 d'alcool est versée sur 45 g de nickel Raney préparé selon MOZINGO, et le mélange porté 8 heures à reflux. Après séparation du catalyseur, la solution est concentrée à sec sous vide, le résidu repris par 20 cm3 de soude 2N, le léger insoluble séparé par filtration, le filtrat acidifié par l'acide acétique (6 cm3), l'isocarbostyryl précipité est essoré et recristallisé dans l'eau. Rdt environ 50 mg (< 3 %). F = 208° en accord avec la littérature (29) (14) (39) (70) (71) (22).

Analyse C_9H_7NO (145,15)

Calculé :	C = 74,47	H = 4,86	N = 9,65
Trouvé :	C = 74,10	H = 4,74	N = 9,62

Pour nous assurer que le produit obtenu était bien l'isocarbostyryl nous avons préparé un échantillon de référence de cette substance suivant le schéma :



Amino-1 isoquinoléine (I) (41)

Cette substance a été préparée par CHICHIBABIN, OPARINA (14) par action de l'amidure de sodium sur l'isoquinoléine. Cependant, selon F. W. BERGSTROM (6) (7), il est préférable d'utiliser l'amidure de potassium en excès et d'opérer à température ambiante. Nous avons pu confirmer, au cours de nos essais, l'avantage de cette dernière méthode. En effet, l'amidure de sodium ne permet d'obtenir l'amino-1 isoquinoléine qu'avec un rendement de 15 %. Avec l'amidure de potassium, à raison de 2 molécules d'amidure pour 1 molécule d'isoquinoléine le rendement atteint 54 %. Il est nécessaire d'utiliser un excès d'amidure de potassium ; en effet l'emploi d'une molécule de ce réactif par molécule d'isoquinoléine abaisse le rendement à 27 %.

A une suspension d'amidure de potassium préparée à partir de 250 cm3 d'ammoniac liquide, 8 g de potassium métal et 0,1 g de nitrate ferrique, on ajoute une solution de 11,7 g d'isoquinoléine dans 100 cm3 de toluène anhydre. On laisse évaporer l'ammoniac à température ordinaire et détruit l'excès d'amidure par 40 cm3 d'alcool. La solution est reprise par 100 cm3 d'eau et le toluène est éliminé par entraînement à la vapeur. L'amino-1 isoquinoléine cristallise par refroidissement. Rdt = 7,2 g (54 %) ; F = 123° (recristallisé dans l'eau).

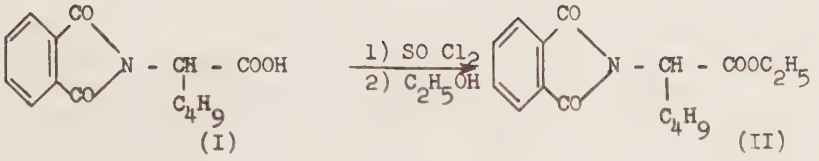
Isocarbostyryl (II)

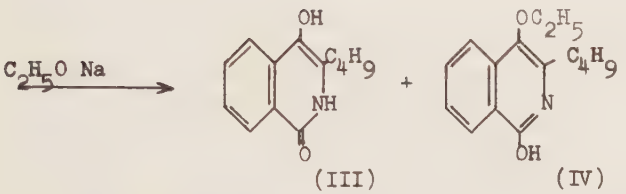
On dissout 1,3 g d'amino-1 isoquinoléine dans 5 cm3 d'eau et 2,5 cm3 d'acide acétique, puis ajoute une solution de nitrite de sodium (1 g dans 5 cm3 d'eau) et on porte 10 minutes à ébullition. L'isocarbostyryl cristallise par refroidissement. Rdt = 0,3 g (23 %) ; F = 209-210° (recristallisé dans l'eau).
Trouvé pour C_9H_7NO : C = 74,58 H = 4,70 N = 9,90.

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'hydroxy-1 isoquinoléine obtenue par hydrogénolyse du dérivé monotosylé de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine. L'identité des deux produits est également confirmée par l'examen des spectres d'absorption U. V. qui sont pratiquement identiques. En solution dans l'alcool à 95 %, ils présentent des maxima à 230 mμ (ε = 13.600), 275 mμ (ε = 8.100) et 325 mμ (ε = 4.500) en accord avec G. W. EWING et E. H. STECK (23).

II. - DIHYDROXY-1.4 BUTYL-3 ISOQUINOLEINE

Cette dihydroxy-isoquinoléine non encore décrite a été préparée selon le schéma suivant :





Acide α phtalimido caproïque (I) (9)

79,2 g d'acide α amino caproïque préparé selon MARVEL et du VIGNEAUD (54) sont finement mélangés à 88,2 g d'anhydride phtalique, puis chauffés 15 minutes au bain-métal (190-200°). La masse devenue liquide cristallise par refroidissement.
Rdt = 145 g (94,7 %) ; F = 112°.

Ester éthylique (II)

On porte 2 heures à reflux 145 g d'acide α phtalimido caproïque dans 450 cm3 de chlorure de thionyle. Après le traitement habituel on ajoute au chlorure d'acide brut 150 cm3 d'alcool éthylique. La solution est versée dans l'eau et l'ester huileux extrait à l'éther, la solution éthérée est lavée au carbonate de sodium, à l'eau et séchée (SO_4Mg). Le solvant est éliminé et l'huile distillée sous vide. Rdt = 130 g (81,2 %) ; E = 170-172°/1 mm.

Analyse $C_{16}H_{19}NO_4$ (289,30)

Calculé :	C = 66,42	H = 6,62	N = 4,84
Trouvé :	C = 66,23	H = 6,65	N = 4,64

Dihydroxy-1. 4 butyl-3 isoquinoléine (III) et hydroxy-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine (IV)

67 g d'ester éthylique de l'acide α phtalimido caproïque dissous dans 200 cm3 d'alcool absolu sont ajoutés à une solution d'éthylate de sodium, préparée à partir de 6,7 g de sodium et 200 cm3 d'alcool absolu, puis chauffés 3 heures en autoclave à 110-115°. Après refroidissement, le mélange est repris par l'eau (1 litre) puis additionné de 50 g de chlorure d'ammonium. La dihydroxy-1. 4 butyl-3 isoquinoléine est essorée et recristallisée dans l'alcool. Rdt = 27 g (54 %) ; F = 188°.

Analyse $C_{13}H_{15}NO_2$ (217,26)

Calculé :	C = 71,86	H = 6,96	N = 6,45
Trouvé :	C = 71,50	H = 6,98	N = 6,45

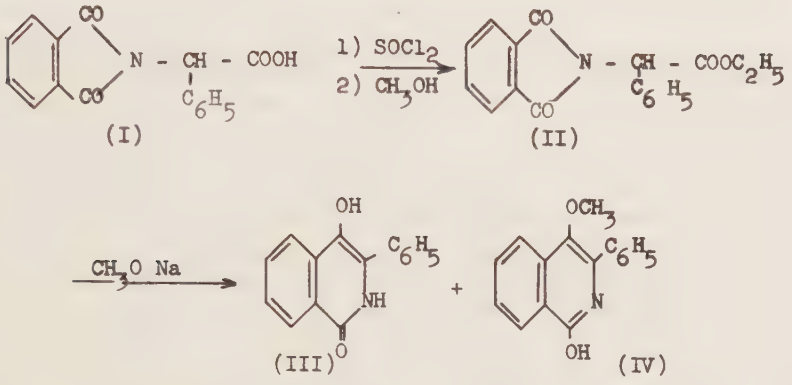
Au cours d'un autre essai réalisé à partir de 40 g d'ester éthylique de l'acide α phtalimido caproïque et d'une solution d'éthylate de sodium (Na = 4 g, alcool absolu 200 cm3), chauffés 3 heures en autoclave à 160°, nous avons obtenu, lors de la reprise du mélange par l'eau, un produit insoluble qui, essoré et recristallisé dans l'alcool, présente un point de fusion de 147° (rendement 11,5 g). Par addition de chlorure d'ammonium à la solution aqueuse, on précipite la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine. (Rendement 9,2 g) F = 188°.

Le produit, insoluble dans l'eau et les solutions alcalines, ne donne pas, avec le perchlorure ferrique, la coloration caractéristique du groupe OH phénolique. Le dosage du groupe éthoxy, ainsi que les résultats de l'analyse, (Calculé pour $C_{15}H_{19}NO_2$: C = 73,44 H = 7,81 N = 5,71, C_2H_5O = 18,34. Trouvé C = 73,50 H = 7,70 N = 5,78, C_2H_5O = 18,30) nous ont amenés à supposer que cette subtance pouvait être l'hydroxy-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine, ce qui a pu être confirmé par l'hydrolyse qui fournit la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine dont l'alcoylation par le sulfate d'éthyle donne le sous-produit F = 147°.

a - L'hydrolyse conduit à la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine. On porte 6 heures à reflux 5 g du produit dans un mélange de 25 cm3 d'acide acétique et 25 cm3 d'acide bromhydrique à 48 %. La solution brune est versée dans l'eau, le précipité essoré et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 4,4 g ; F = 188° (non abaissé par mélange avec la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine obtenue par transposition de l'ester éthylique de l'acide α phtalimido caproïque).

b - L'alcoylation de la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine par le sulfate d'éthyle conduit à l'hydroxy-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine, identique au sous-produit obtenu lors de la transposition : à 1,1 g de dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine en solution dans 15 cm3 de soude 2N, on ajoute, goutte à goutte sous agitation, 2 cm3 de sulfate d'éthyle. Après 1/2 heure le produit précipité est essoré et recristallisé dans l'alcool. Rendement = 1 g (81,2 %) ; F = 147° (non abaissé par mélange avec le produit obtenu précédemment).

III. - DIHYDROXY-1. 4 PHENYL-3 ISOQUINOLEINE



Acide α phtalimido phényl-acétique (I)

5 g d'acide α amino-phényl-acétique préparés selon E. STEIGER (78) sont finement mélangés à 4, 9 g d'anhydride phtalique puis chauffés 15 minutes au bain d'huile (160°). La masse devenue liquide cristallise par addition de benzène. Rdt = 4, 1 g (74 %) ; F = 176° (recristallisé dans le benzène), en accord avec G. VANAGS (85). D'autres auteurs indiquent des points de fusion compris entre 168 et 170° (9) (53) (84). ($C_{16}H_{11}NO_4$ - Calculé : C=68, 32 ; H=3, 94 ; N=4, 98 - Trouvé : C=68, 43 ; H=3, 78 ; N=4, 95).

Ester méthylique (II)

On porte 2 heures à reflux 14, 5 g d'acide α phtalimido phényl-acétique dans 150 cm3 de chlorure de thionyle. Après élimination de l'excès de réactif, le chlorure d'acide brut est additionné d'alcool méthylique, l'ester est recristallisé dans le méthanol. Rdt = 14, 7 g (96 %) ; F = 99°, en accord avec ULRICH (84).

Dihydroxy-1. 4 phényl-3 isoquinoléine (III) et hydroxy-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine (IV)

26, 7 g d'ester méthylique de l'acide α phtalimido phényl-acétique dissous dans 50 cm3 de méthanol sont ajoutés à une solution de méthylate de sodium (2, 1 g de sodium ; 25 cm3 de méthanol absolu) et chauffés 3 heures en autoclave à 100°. Après refroidissement, le mélange est repris par l'eau et la dihydroxy-1. 4 phényl-3 isoquinoléine précipite par addition de 25 g de chlorure d'ammonium. Rdt = 16 g (60 %) ; F > 270° (27) (28) (32).

Analyse $C_{15}H_{11}NO_2$ (237,25)

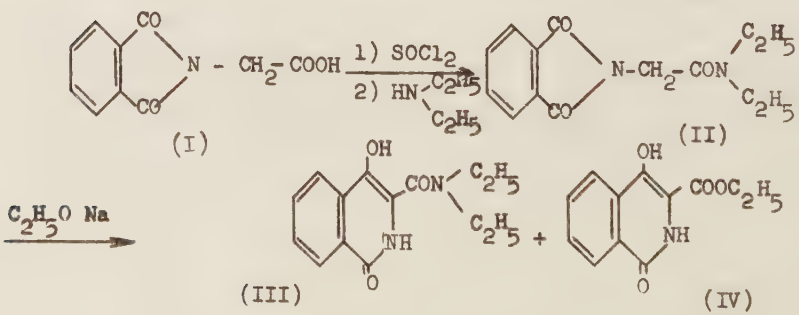
Calculé : C = 75,93 H = 4,67 N = 5,90

Trouvé : C = 76,03 H = 4,80 N = 5,71

Nous avons réalisé un autre essai de transposition de l'ester méthylique de l'acide α phtalimido phényl-acétique en autoclave à 130°, à partir de 8,9 g d'ester et d'une solution de méthylate de sodium (Na = 0,7 g, CH_3OH : 30 cm3). Après refroidissement, la solution brune est additionnée de 10 g de chlorure d'ammonium. Le produit qui précipite est impur ; repris par la soude 2N il laisse un insoluble qui est essoré et recristallisé dans l'alcool (rendement 2,9 g, F = 245°). La solution alcaline, acidifiée par l'acide acétique fournit la dihydroxy-1.4 phényl-3 isoquinoléine, puis est essorée et recristallisée dans l'alcool (Rendement 2,6g, F > 260°).

Le produit insoluble dans la soude ne donne pas de coloration avec le perchlorure ferrique. Le dosage du groupe méthoxy et l'analyse (Calculé pour $C_{16}H_{13}NO_2$ C = 76,47 H = 5,22 N = 5,57 CH_3O = 12,34. Trouvé C = 76,80 H = 5,40 N = 5,38 CH_3O = 12,35) ainsi que l'analogie avec la transposition de l'ester éthylique de l'acide α phtalimido caproïque nous ont amené à supposer que ce corps pouvait être l'hydroxy-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine, déjà décrite (28) (84) ; ceci a pu être confirmé par l'alcoylation de la dihydroxy-1.4 phényl-3 isoquinoléine par le sulfate de méthyle : à 7,9 g de dihydroxy-1.4 phényl-3 isoquinoléine dans 80 cm3 de soude N et 40 cm3 de méthanol, on ajoute sous agitation goutte à goutte 9,2 g de sulfate de méthyle dans 10 cm3 de méthanol. Après 2 heures le produit alcoylé précipite ; il est essoré et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 2,8 g ; F = 245° (en accord avec la littérature) (28) (84). Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le sous-produit de la transposition.

IV. - DIETHYLAMIDE DE L'ACIDE DIHYDROXY-1.4 ISOQUINOLEYL-3 CARBOXYLIQUE



Diéthylamide de l'acide phtalimido-acétique (II)

On porte 1 heure à reflux, 42 g d'acide phtalimido-acétique (I) dans 150 cm3 de chlorure de thionyle. Après traitement habituel le chlorure d'acide brut est repris par 100 cm3 de benzène, on y ajoute, goutte à goutte et sous bon refroidissement, 58,4 g de diéthylamine dilués par 50 cm3 de benzène, puis on laisse revenir à température ordinaire et reprend par 500 cm3 d'eau. Une partie de l'amide insoluble est séparé par filtration, la phase benzénique est lavée à l'eau, le solvant chassé sous vide laisse un résidu cristallisé qui est joint à la fraction principale de l'amide. Le tout est recristallisé dans l'alcool. Rdt = 33 g (57 %) ; F = 155°.

Analyse $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,30)

Calculé : C = 64,60 H = 6,20 N = 10,76

Trouvé : C = 65,14 H = 6,32 N = 10,83

Diéthylamide de l'acide dihydroxy-1.4 isoquinoléyl-3 carboxylique (III) et ester éthylique de l'acide dihydroxy-1.4 isoquinoléyl-3 carboxylique (IV)

39 g de diéthylamide de l'acide phtalimido-acétique dans 60 cm3 d'alcool absolu, mélangés à une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 3,5 g de sodium dans 35 cm3 d'alcool absolu sont chauffés 3 heures en autoclave à 100°. La solution brune est concentrée, le résidu repris par l'eau (250 cm3) puis acidifié par 10 cm3 d'acide acétique. La masse cristalline est essorée, lavée à l'eau et recristallisée dans l'alcool aqueux à 70 %. Rdt = 12,6 g (32,3 %) ; F = 208°.

Analyse $C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,30)

Calculé : C = 64,60 H = 6,20 N = 10,76

Trouvé : C = 64,58 H = 6,11 N = 10,51

En chauffant 3 heures à l'autoclave, à 140°, un mélange de 25,6 g du diéthylamide précédent et une solution d'éthylate de sodium (Na = 2,4 g, alcool absolu = 50 cm3), on obtient après refroidissement une masse brune qui, reprise par l'eau, puis acidifiée par l'acide acétique (7 cm3) fournit un produit impur (7,9 g). F = 196° après 3 recristallisations dans l'alcool à 50 %, identique à l'ester éthylique de l'acide dihydroxy-1.4 isoquinoléyl-3 carboxylique (non abaissé par mélange). Analyse (Calculé pour $C_{12}H_{11}NO_4$, C = 61,80 H = 4,75 N = 6,01. Trouvé C = 61,86 H = 5,08 N = 6,39). Après repos, on obtient dans les eaux-mères un produit cristallisé, recristallisable dans l'alcool aqueux à 50 %. F = 208° (non abaissé par mélange avec la substance décrite plus haut). L'élévation de température favorise donc la formation de l'ester.

V - ESSAIS DE TRANSPOSITION DU PHTALIMIDO-ACETONITRILE

Le phtalimido-acétonitrile a été préparé par déshydratation de l'amide correspondant (66).

Phtalimido-acétamide

Le chlorure de l'acide phtalimido-acétique, préparé à partir de 75 g d'acide selon la méthode habituelle, est dilué par 100 cm3 de dioxane, versé lentement dans un bécher contenant 600 cm3 d'ammoniaque, vigoureusement agité et refroidi extérieurement par un bain de glace. Le précipité cristallin est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 55 g (74,6 %) ; F = 260°.

Phtalimido-acétonitrile

15 g de phtalimido-acétamide dans 20 cm3 de benzène anhydre sont chauffés 5 heures à reflux avec 100 cm3 d'oxychlorure de phosphore. Le solvant est chassé sous vide ainsi que l'excès d'oxychlorure de phosphore. Le résidu est versé lentement sur la glace. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 10,8 g (78 %) ; F = 126°.

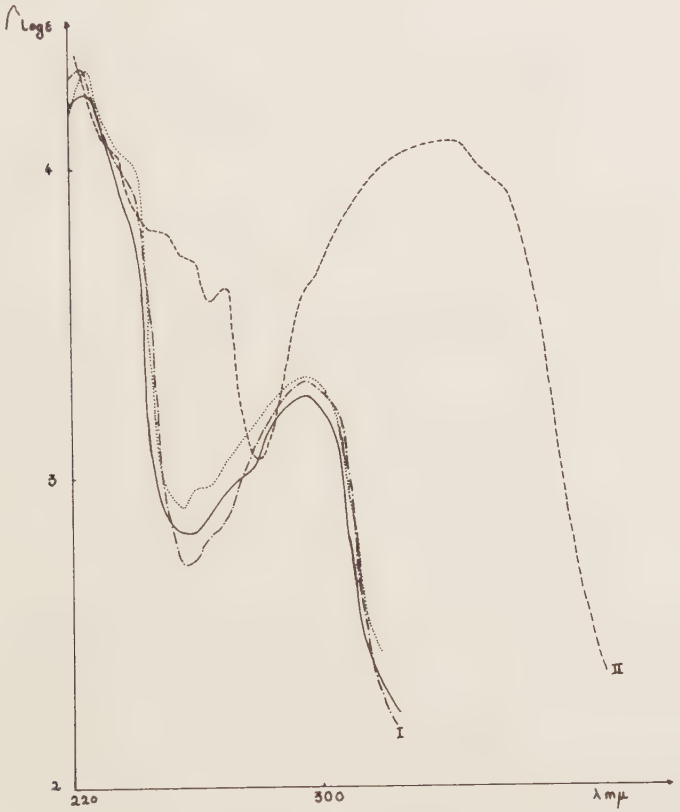
Essais de transposition

Dans les conditions habituelles permettant d'effectuer une transposition le phtalimido-acétonitrile traité par l'éthylate de sodium, en autoclave à 100°, conduit à des produits résineux. Cependant, à température ordinaire le phtalimido-acétonitrile, traité par l'éthylate de sodium, subit une transformation : 6,2 g de phtalimido-acétonitrile ajoutés à une solution d'éthylate de sodium (0,8 g de sodium dans 40 cm3 d'alcool absolu) donnent un précipité jaune cristallin qui est essoré et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 3,3 g ; F = 163°.

Ce produit, dont le spectre d'absorption U. V. (Fig. 9, I) en solution dans l'alcool à 95 %, très différent de celui des dihydroxy-1.4 isoquinoléines (Fig. 9, II), se rapproche du phtalimido-acétonitrile, montre un caractère basique ; son poids moléculaire, déterminé par dosage en milieu acétique par l'acide perchlorique (25), est 223,20 ; en outre, il est très sensible aux agents acides. A froid il se dissout presque instantanément dans l'acide chlorhydrique N, puis rapidement précipite de la solution un produit neutre (F = 111°) que nous avons identifié (point de fusion mélangé) comme étant le phtalimido-acétate d'éthyle ($C_{12}H_{11}NO_4$ - Calculé : C= 61,80 H = 4,75 N = 6,01 - Trouvé : C = 62,27 H = 4,81 N = 5,94). Les spectres d'absorption U. V. sont pratiquement identiques. Ces résultats nous amènent à admettre que le produit de la réaction à température ordinaire de l'éthylate de sodium sur le phtalimido-acétate d'éthyle est l'imino-éther de l'acide phtalimido-acétique, l'analyse permet de confirmer cette hypothèse.

Analyse $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232,23)

Calculé : C = 62,06 H = 5,21 N = 12,06
Trouvé : C = 61,74 H = 5,62 N = 12,36



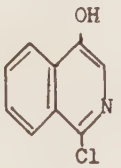
——— Phtalimido acétonitrile
..... Phtalimido acétate d'éthyle
_ . _ . _ Iminoéther de l'acide phtalimido acétique (I)
_ _ _ _ Ester éthylique de l'acide dihydroxy-1.4 isoquinoléyl-3 carboxylique (II).

Fig. 9

CHAPITRE II.

CHLORO-1 HYDROXY-4 ISOQUINOLEINES

A. - CHLORO-1 HYDROXY-4 ISOQUINOLEINE



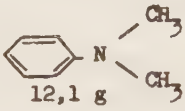
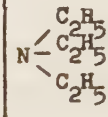
I - PREPARATION

A 500 cm3 d'oxychlorure de phosphore refroidis par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 102 g de triéthylamine puis 80 g de dihydroxy-1. 4 isoquinoléine finement pulvérisée. Le mélange est porté 5 heures à reflux. Les 2/3 environ de l'oxychlorure de phosphore sont distillés au bain-marie sous vide, le résidu brunâtre versé sur de la glace. Après fusion de la glace la solution est portée 1/2 heure à ébullition afin de réaliser l'hydrolyse des esters phosphoriques de la fonction phénol. Le léger insoluble est éliminé par filtration de la solution chaude sur terre d'infusoire. Par refroidissement le produit de la réaction cristallise, il est essoré. A ce stade il présente un point de fusion mal défini dû au fait qu'il est constitué par un sel ou un mélange de sels facilement hydrolysables. La masse solide est reprise en suspension dans 1500 cm3 d'eau, et le tout chauffé 10 minutes à ébullition. Le produit solide est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'acide acétique. Rdt = 55 g - 69 g (62 % - 76 %) ; F = 220 - 226° (avec décomposition).

Analyse C_9H_6ClNO (179, 60)

Calculé :	C = 60, 18	H = 3, 36	N = 7, 79	Cl = 19, 72
Trouvé :	C = 60, 17	H = 3, 32	N = 7, 74	Cl = 19, 44

Avant de mettre au point cette méthode, nous avons essayé comme catalyseurs d'autres bases (pyridine, diméthylaniline) et avons réalisé les essais suivants : sur 8 g de dihydroxy-1 isoquinoléine dans 50 cm3 d'oxychlorure de phosphore on fait réagir :

base	 12,1 g	7,8 g	 10,2 g
Rdt %	54,4	51	76,6

Chaque mélange a été porté 4 heures à reflux, l'excès d'oxychlorure de phosphore éliminé au bain-marie sous vide, le résidu huileux versé sur 150 cm3 d'eau glacée, puis porté à ébullition 25 minutes. Le précipité isolé par refroidissement est chauffé 10 minutes avec 150 cm3 d'eau. La chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine est essorée. Les résultats montrent que la triéthylamine donne le meilleur rendement ; en outre, c'est avec ce catalyseur qu'on obtient les produits les moins colorés.

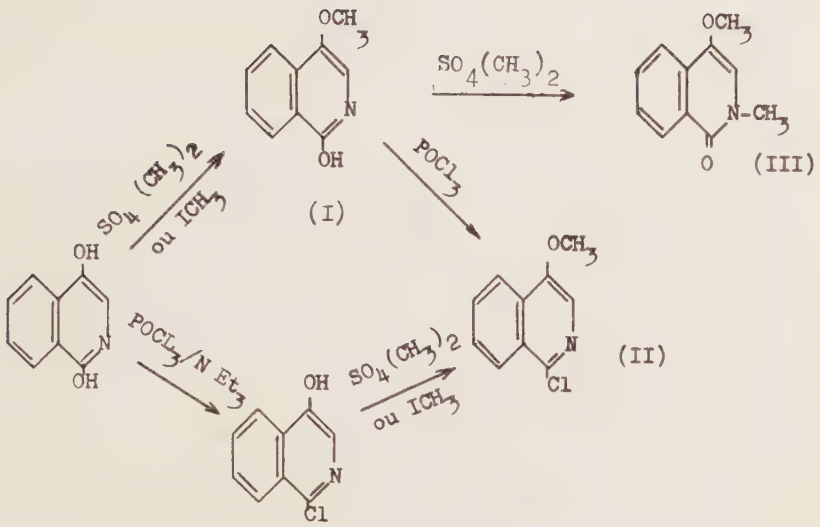
II - STRUCTURE

Le point de fusion (220 - 226° avec décomposition) est sensiblement différent de celui indiqué par GABRIEL et COLMAN (F = 195°) (29). Remarquons que ces auteurs ne donnent qu'une analyse incomplète. De même M. M. ROBISON indique F = 192, 5° avec décomposition (71) et F = 194° (72) sans avoir donné d'analyse. Ces différentes valeurs du point de fusion nous ont conduit à prouver la structure de ce composé :

- Par méthylation au moyen du sulfate de méthyle, nous avons préparé la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine, identique au produit obtenu selon GABRIEL et COLMAN (31) par action de l'iodure de méthyle, puis de l'oxychlorure de phosphore sur la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine.
- Par hydrogénation catalytique, la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine fournit l'hydroxy-4 isoquinoléine qui a pu être identifiée avec le produit de référence, préparé à partir de l'isoquinoléine, comme nous le verrons plus loin.

1) Méthylation

L'ensemble des réactions est schématisé ci-après.



Hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine (I)

Alcoylation par l'iodure de méthyle selon GABRIEL et COLMAN (31)

A une solution de méthylate de sodium, préparée à partir de 50 cm3 de méthanol absolu et 1 g de sodium, on ajoute sous courant d'azote 5 g de dihydroxy-1. 4 isoquinoléine, puis chauffe jusqu'à dissolution. Après refroidissement et addition de 5 cm3 d'iodure de méthyle, on porte en autoclave 1 heure à 100°. Le solvant est éliminé, le résidu cristallin est repris à chaud par 20 cm3 de soude N et 40 cm3 d'eau. La fraction alcaline est extraite par l'éther puis acidifiée par l'acide acétique et portée à ébullition. L'insoluble est séparé, le produit cristallise par refroidissement. Recristallisé dans le benzène. Rdt = 0, 2 g (3, 7 %) ; F = 171-172°.

Analyse $C_{10}H_9NO_2$ (175, 18)

Calculé :	C = 68, 56	H = 5, 18	N = 8, 00	CH_3O = 17, 71
Trouvé :	C = 68, 70	H = 5, 35	N = 7, 92	CH_3O = 17, 23

Le rendement étant faible, nous avons réalisé l'alcoylation de la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine par le sulfate de méthyle, méthode qui nous a permis de préparer l'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine avec un rendement meilleur.

A 9, 6 g de dihydroxy-1. 4 isoquinoléine en solution dans 30 cm3 de soude 2N et 20 cm3 de méthanol, on ajoute goutte à goutte sous agitation, en atmosphère d'azote, 8, 4 g de sulfate de méthyle dissous dans 10 cm3 de méthanol. Le mélange se prend en masse. Le produit cristal-

lin est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans le méthanol à 50 %. Rdt = 6 g (60 %) ; F = 171-172° (Trouvé : C = 68,27 H = 5,34 N = 7,80 CH_3O = 17,30).

Un excès de sulfate de méthyle conduit à un produit différent du précédent : à 4,8 g de dihydroxy-1.4 isoquinoléine dans 35 cm3 de soude 2 N on ajoute 7,5 g de sulfate de méthyle. Après une agitation de 3 heures, la solution rouge est extraite par l'éther, la fraction éthérée lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée. On obtient alors 1,8 g d'un produit cristallin recristallisable dans le cyclohexane. F = 100°. L'analyse montre qu'il s'agit d'un dérivé diméthylé de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine. Le dosage du méthoxyle conduit à attribuer à cette substance la structure d'une N-méthyl oxo-1 méthoxy-4 dihydro-1.2 isoquinoléine (III). Ce produit est instable, se colore et devient huileux au bout de quelques semaines.

Analyse $C_{11}H_{11}NO_2$ (189,20)

Calculé : C = 69,82 H = 5,86 N = 7,40 CH_3O = 16,40
Trouvé : C = 70,15 H = 5,90 N = 7,39 CH_3O = 16,19

Chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine (II)

On porte 1 heure à reflux, 3 g d'hydroxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine dans 30 cm3 d'oxychlorure de phosphore. L'excès de réactif est éliminé au bain-marie sous vide, le résidu huileux est versé sur la glace puis alcalinisé par l'ammoniaque. Le produit cristallin est extrait à l'éther. La fraction éthérée est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée. Rdt = 2 g (60 %) ; F = 72° se solidifie puis fond à nouveau à 76° (recristallisé dans l'éther de pétrole). Ce point de fusion est en bon accord avec celui indiqué par GABRIEL (31).

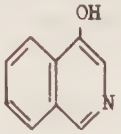
Analyse $C_{10}H_8ClNO$ (193,60)

Calculé : C = 62,03 H = 4,16 N = 7,23 CH_3O = 16,02 Cl = 18,33

Trouvé : C = 62,47 H = 4,46 N = 6,86 CH_3O = 15,32 Cl = 18,21

La méthylation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine (F = 220°, obtenu selon notre procédé) conduit au même produit. On porte 4 heures à reflux sous agitation 7,2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 8,4 g de carbonate de potassium et 6,3 g d'iodure de méthyle dans 150 cm3 d'acétone. Après refroidissement, les sels minéraux sont séparés par filtration, la solution est concentrée, le résidu repris par 50 cm3 de soude 2 N et extrait à l'éther. La fraction éthérée est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée. Le résidu est recristallisé dans l'éther de pétrole. Rdt = 4,5 g (58 %) ; F = 76°. Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le produit obtenu précédemment. (Trouvé : C = 62,18 H = 4,50 N = 7,33). Dans les mêmes conditions, le sulfate de méthyle conduit à un produit identique, plus difficile à purifier (rendement = 48 %).

2) Hydrogénation : Hydroxy-4 isoquinoléine.



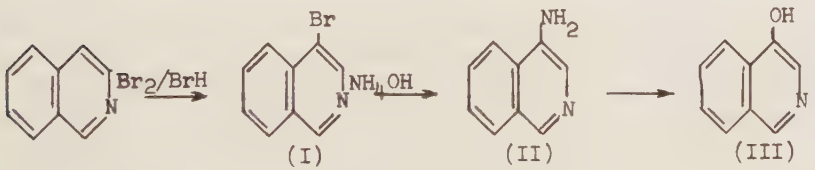
On hydrogène à température et pression ordinaires (22° ; 760 mm) 0,9 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en solution dans 15 cm3 de soude 2 N, en présence de 2,5 g de nickel Raney. Absorption théorique 112 cm3, trouvée 120 cm3.

Après séparation du catalyseur, la solution est acidifiée par 1,8 cm3 d'acide acétique. Le précipité essoré est recristallisé dans l'alcool à 50 %. Rdt = 0,4 g (57 %) ; F = 234-236° (décomposition). Le point de fusion est en accord avec A. BRYSON (11), alors que des travaux antérieurs indiquaient F = 223 - 225° (décomposition) (33) (64) (70) (71). Il est probable qu'en raison de la décomposition du produit, le point de fusion dépend de la façon dont la mesure est faite.

Analyse C_9H_7NO (145,15)

Calculé :	C = 74,47	H = 4,86	N = 9,65
Trouvé :	C = 74,33	H = 4,88	N = 9,55

Le désaccord sur les points de fusion indiqués par la littérature nous a amené à préparer l'hydroxy-4 isoquinoléine selon F. W. BERGSTROM, J. RODDA (8), J. J. CRAIG, W. E. CASS (16) et A. BRYSON (11), suivant le schéma :



Bromo-4 isoquinoléine (I) (8)

45 cm3 d'acide bromhydrique à 48 % sont ajoutés goutte à goutte à 50 g d'isoquinoléine, refroidis par un bain de glace. Le bromhydrate cristallise par évaporation à sec. Après avoir broyé la masse solide au mortier, on la met en suspension dans 50 cm3 de chloroforme, puis ajoute lentement 61 g de brome (léger échauffement). Le chloroforme est éliminé sous vide et le résidu chauffé 7 heures à 180-190°. Après refroidissement, la masse solide est reprise par 50 cm3 de soude à 40 %. L'huile formée est entraînée à la vapeur, puis extraite à l'éther. La solution éthérée est séchée (SO_4Mg) et concentrée. L'huile résiduelle est distillée. On recueille

d'abord 10 g d'isoquinoléine (E = 105-110°/13 mm) n'ayant pas réagi, puis la bromo-4 isoquinoléine. E = 146-148°/13 mm ; Rdt = 44 g (55 %).

Amino-4 isoquinoléine (II) (16)

10,4 g de bromo-4 isoquinoléine, 0,6 g de sulfate de cuivre et 50 cm3 d'ammoniaque concentrée sont chauffés 16 heures en autoclave à 160-170°. La solution est additionnée de 50 cm3 de soude 2 N et extraite au benzène. La fraction benzénique est séchée (SO_4Mg) et concentrée à sec. L'amino-4 isoquinoléine cristallise. Rdt = 4 g (55,5 %) ; F = 108° (benzène).

Hydroxy-4 isoquinoléine (III) (11)

A 0,500 g d'amino-4 isoquinoléine dissous dans 12,5 cm3 d'acide sulfurique 5 N on ajoute goutte à goutte 1,25 cm3 d'une solution de nitrite de sodium à 20 % (t < 5°). A la solution de diazoïque ainsi obtenue, on ajoute 37,5 cm3 d'acide sulfurique 2 N, amène à 70° en 20 minutes et maintient cette température jusqu'à ce que le dégagement d'azote soit terminé. Après refroidissement on traite par 35 cm3 de soude 5 N et filtre en présence de noir animal. Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'alcool à 50 %. Rdt = 0,3 g (60 %) ; F = 236° (décomposition).

Analyse C_9H_7NO (145,15)

Calculé :	C = 74,47	H = 4,86	N = 9,65
Trouvé :	C = 74,76	H = 4,56	N = 10,13

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'hydroxy-4 isoquinoléine obtenue par hydrogénation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, de plus les spectres d'absorption U. V., en solution dans l'alcool à 95 %, sont pratiquement superposables. Ils présentent des maxima à 295 mμ (ε = 4150) et 330 mμ (ε = 5700) en accord avec A. MASON (56). Ces résultats, en confirmant la structure de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, amènent également une nouvelle preuve pour la position 4 de l'un des hydroxyles de la dihydroxy-1.4 isoquinoléine.

III - PROPRIETES DE LA FONCTION PHENOL

En raison du caractère phénolique de l'hydroxyle en 4, l'atome d'hydrogène en 3 est suffisamment mobile pour se prêter à la copulation avec les sels de diazonium et à la réaction de Mannich.

1) Copulation avec les sels de diazonium.

Chloro-1 para-chlorophényl-azo-3 hydroxy-4 isoquinoléine

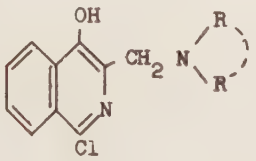
On prépare une solution de chlorure de para-chlorophényldiazonium : 1,3 g de para-chloro-aniline sont dissous par chauffage dans

un mélange (HCl 5 N : 10 cm3 ; eau : 20 cm3), la solution est refroidie à 5°. On y ajoute goutte à goutte une solution de nitrite de sodium (0, 8 g) (0 < t < 5°). A 1, 8 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine dans 20 cm3 de soude 5 N et 45 cm3 d'eau on ajoute, sous bon refroidissement et agitation, la solution de diazoïque (coloration rouge). Après une heure d'agitation le mélange est acidifié par 5 cm3 d'acide acétique. Le précipité rouge est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le diméthylformamide aqueux à 70 %. Rdt = 3 g ; F = 242° (décomposition).

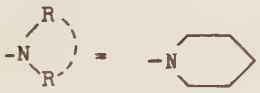
Analyse $C_{15}H_9Cl_2N_3O$ (318, 16)

Calculé :	C = 56, 52	H = 2, 85	N = 13, 11
Trouvé :	C = 56, 64	H = 2, 65	N = 13, 07

2) Bases de Mannich



Chloro-1 pipéridino-méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine



A 2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en suspension dans 15 cm3 d'eau, on ajoute sous agitation 1, 2 cm3 de pipéridine, puis goutte à goutte 1, 2 cm3 de formol aqueux à 30 %. Après 1 heure d'agitation, l'huile précipitée est extraite par l'éther et séchée (SO_4Mg). Le solvant est éliminé et à partir de l'huile résiduelle non cristallisable on prépare le chlorhydrate par dissolution dans l'éther puis addition d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique. Le sel qui précipite est recristallisé dans l'alcool. Rdt = 3 g (85, 7 %) ; F = 200° (décomposition).

Analyse $C_{15}H_{17}Cl\,N_2O$, HCl (313, 20)

Calculé :	C = 57, 51	H = 5, 79	N = 8, 94
Trouvé :	C = 57, 50	H = 5, 92	N = 9, 11

Chloro-1 diéthylamino-méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine

R = $-C_2H_5$.

A 1, 8 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en suspension dans 20 cm3 d'eau, on ajoute 0, 8 g de diéthylamine, puis 1, 1 cm3 de

formol à 30 %. L'huile formée est extraite par l'éther, la solution éthérée est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg), le solvant chassé et le résidu huileux non cristallisable est dissous dans l'éther d'où l'on prépare le chlorhydrate par addition d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique. Le sel est recristallisé dans l'acétone. Rdt = 1,6 g (53,3 %) ; F = 160° (décomposition).

Analyse $C_{14}H_7ClN_2O$, HCl (301,20)

Calculé :	C = 55,82	H = 6,02	N = 9,30
Trouvé :	C = 56,25	H = 6,18	N = 9,36

Chloro-1 morpholino-méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine

A 2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en suspension dans 20 cm3 d'alcool à 50 %, on ajoute 1,2 cm3 de morpholine et 1,2 cm3 de formol à 30 %. La base qui cristallise est extraite à l'éther, la solution éthérée, séchée (SO_4Mg) et concentrée. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 2,4 g (77,4 %) ; F = 96°.

Analyse $C_{14}H_5ClN_2O_2$ (278,70)

Calculé :	C = 60,33	H = 5,42	N = 10,05
Trouvé :	C = 60,15	H = 5,42	N = 10,21

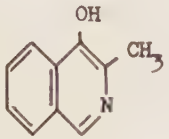
3) Structure des bases de Mannich

Afin de déterminer l'atome de carbone sur lequel a lieu l'aminométhylation, nous avons utilisé le fait connu que les bases de Mannich, dérivées des phénols, donnent par hydrogénolyse les méthyl-phénols correspondants (40). Cette hydrogénolyse peut être réalisée dans des conditions très larges de milieu, pression et température, qui dépendent de la nature des bases étudiées et des catalyseurs utilisés. Des catalyseurs variés ont été employés : chromate de cuivre (13) (21) (58) (69), nickel Raney (15) (49), cependant c'est le palladium sur sulfate de strontium (15) ou sur charbon (43) (81) qui paraît le plus utilisé.

Nous avons étudié l'hydrogénolyse des bases de Mannich préparées à partir de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine en présence de divers catalyseurs, mais ici le problème est compliqué du fait que l'hydrogénolyse ne porte pas seulement sur la fonction amine tertiaire, mais également sur l'atome d'halogène ; en outre la nature du milieu et celle des catalyseurs paraissent avoir une grande influence sur les produits de la réaction.

Des essais réalisés à pression et température ordinaires, ou à chaud (60-80°) et sous pression (50 kg/cm2), en présence de charbon palladié et de triéthylamine en milieu alcoolique conduisent à des produits variés que nous n'avons pas identifiés. Par contre, en milieu alcalin (soude 2 N), en présence de nickel Raney, l'hydrogénolyse à pression et température ordinaires est aisée et on obtient la méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine.

Méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine



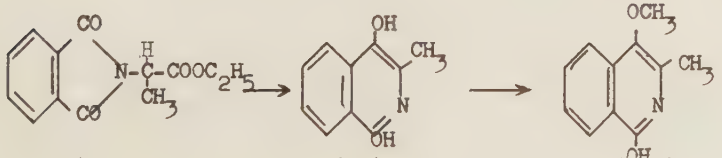
On hydrogène à température et pression ordinaires (22°, 760 mm), 3 g de chloro-1 morpholino méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine en solution dans 10 cm3 de soude 2 N en présence de nickel Raney (4 g). Absorption théorique : 226 cm3, trouvée 200 cm3. Après filtration du catalyseur, la solution est saturée par un courant de gaz carbonique, le précipité jaune formé est essoré, lavé à l'eau, séché, et recristallisé dans le benzène. Rdt = 0,5 g (70 %) ; F = 182°. Les auteurs indiquent 180° (38) (70) (81).

Analyse $C_{10}H_9NO$ (159,2)

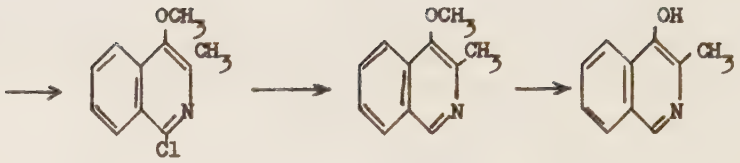
Calculé :	C = 75,45	H = 5,70	N = 8,80
Trouvé :	C = 75,56	H = 5,70	N = 8,81

Dans les mêmes conditions opératoires, nous avons obtenu le même produit par hydrogénolyse du chlorhydrate de la chloro-1 diéthylamino méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine.

Pour parfaire l'identification de ce produit, nous en avons réalisé la synthèse par le procédé dont les étapes sont schématisées ci-dessous. La plupart des composés ont déjà été décrits. Nous indiquerons brièvement les améliorations que nous y avons apportées.



(I) (II) (III)



(IV) (V) (VI)

Le phtalimide a été préparé par action de l'anhydride phtalique sur l'urée (90) et son dérivé potassé selon P. L. SALZBERG et J. V. SUPNIEWSKI (74).

L'ester éthylique de l'acide α (phtalimido méthyl acétique) (I)

a été préparé selon GABRIEL et COLMAN (29). Toutefois, nous avons obtenu un meilleur rendement (66 %) par distillation du produit brut. E = 158°/0,7 mm. F = 61°.

Dihydroxy-1. 4 méthyl-3 isoquinoléine (II)

La méthode utilisée par GABRIEL et COLMAN (Ester précédent chauffé à reflux dans une solution de méthylate de sodium) ne nous a pas permis d'isoler la dihydroxy-1. 4 méthyl-3 isoquinoléine. Nous avons repris la préparation déjà décrite, par transposition des α phtalimido esters sous l'action de l'éthylate de sodium : 72 g d'ester et une solution d'éthylate de sodium (Na = 6,7 g, alcool absolu 250 cm3) sont chauffés 3 heures à 100° en autoclave. Rdt = 42 g (82 %), recristallisé dans le méthanol. F > 280° (29).

Hydroxy-1 méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine (III)

Comme nous l'avons déjà remarqué, l'alcoylation de l'hydroxy-1. 4 est plus aisée par le sulfate de méthyle que par l'iodure de méthyle (GABRIEL et COLMAN) : 5,3 g de dihydroxy-1. 4 méthyl-3 isoquinoléine sont dissous à chaud (60°) dans 20 cm3 de soude 2 N et 20 cm3 de méthanol. 4,2 g de sulfate de méthyle sont

ajoutés goutte à goutte et sous agitation. L'hydroxy-1 méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine précipitée est essorée, lavée à l'eau et recristallisée dans le méthanol. Rdt = 3,4 g (59,6 %); F = 195-197°, en accord avec la littérature (29).

Chloro-1 méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine (IV)

On porte 2 heures à reflux, 8,5 g d'hydroxy-1 méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine dans 50 cm3 d'oxychlorure de phosphore. Après élimination de l'excès d'oxychlorure sous vide, le résidu huileux est versé sur la glace. Après cristallisation, le produit est essoré et lavé à l'eau. Rdt = 8,8 g (94,6 %) ; F = 50°. En accord avec GABRIEL et COLMAN qui ont préparé le produit par alcoylation de la chloro-1 méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine.

Méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine (V)

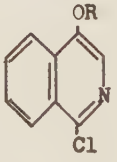
On hydrogène à température et pression ordinaires (25°, 760 mm), 9 g de chloro-1 méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine dans 70 cm3 d'alcool en présence de 9 g de palladium à 5 % sur charbon et 7 cm3 de triéthylamine. Absorption théorique : 1177 cm3 - trouvée : 1065 cm3. Après séparation du catalyseur, la solution est concentrée à sec, le résidu repris par l'eau, l'huile extraite par l'éther, séchée (SO_4Mg), concentrée puis distillée. E = 92°/0,6 mm ; Rdt = 4 g (48 %). Les auteurs (44) indiquent E = 149°/18 mm.

Méthyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine (VI)

préparé selon S. HARRIS (38) par hydrolyse bromhydrique de la méthyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine. F = 183°, les auteurs indiquent 180°. (Calculé pour $C_{10}H_9NO$ C = 75,45 H = 5,70 N = 8,80 ; trouvé C = 75,19 H = 5,73 N = 8,77).

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le produit obtenu par hydrogénation de la base de Mannich. Les spectres d'absorption U. V. en solution dans l'alcool à 95 % des deux substances sont pratiquement superposables. Ils présentent des maxima : 255 mμ (ε = 2840), 305 mμ (ε = 2865) et 385 mμ (ε = 5570).

4) Alcoylation par les halogénures et sulfates d'alcoyls



Chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine R = $-C_2H_5$

On porte 4 heures à reflux, sous agitation, 3,6 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 4,2 g de carbonate de potassium et 2,4 g de bromure d'éthyle dans 100 cm3 d'acétone. Au cours du chauffage on ajoute deux fois 1,2 g de bromure d'éthyle pour compenser les pertes par évaporation. Après refroidissement les sels minéraux sont éliminés, le filtrat concentré, le résidu cristallin est repris par de la soude 2 N, le solide essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 3,1 g ; F = 109°.

La même technique nous a permis de préparer les composés suivants :

- Chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine - R = $-CH_3$, à partir de l'iodure de méthyle ou du sulfate de méthyle.
- Chloro-1 propoxy-4 isoquinoléine - R = $-C_3H_7$, à partir du bromure de propyle.
- Chloro-1 butoxy-4 isoquinoléine - R = $-C_4H_9$, à partir du bromure de butyle.
- Chloro-1 benzyloxy-4 isoquinoléine - R = $-CH_2-C_6H_5$ à partir du chlorure de benzyle.

Les analyses et constantes de ces différentes substances sont indiquées dans le tableau I.

5) Alcoylation par les dialcoylamino-2.chloro-1 éthanes

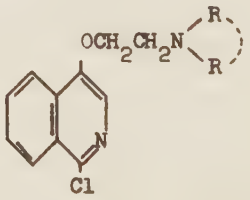
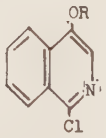


Tableau I.



R	Formule brute	F	Rdt %	Analyse					
				Calculé			Trouvé		
				C	H	N	C	H	N
$-CH_3$	(a) $C_{10}H_8ClNO$	76°	58,4	62,02	4,16	7,23	62,18	4,50	7,33
$-C_2H_5$	(b) $C_{11}H_{10}ClNO$	109°	65,0	63,62	4,85	6,76	63,66	4,97	6,65
$-C_3H_7$	(a) $C_{12}H_{12}ClNO$	56°	66,8	65,00	5,45	6,31	64,72	5,62	6,30
$-C_4H_9$	(a) $C_{13}H_{14}ClNO$	43°	61,7	66,20	5,98	5,94	66,45	6,19	5,96
$-CH_2$	(c) $C_{16}H_{12}ClNO$	103°	67,0	71,24	4,48	5,19	71,35	4,70	5,06

(a) recristallisé dans l'éther de pétrole

(b) recristallisé dans l'alcool,

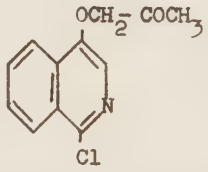
(c) recristallisé dans le méthanol.

Chloro-1 β N-diéthylamino-éthoxy-4 isoquinoléine (R = $-C_2H_5$)

7,2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 8,3 g de carbonate de potassium et 5,4 g de diéthylamino-2 chloro-1 éthane dans 150 cm3 d'actéone sont portés 5 heures à reflux. Les sels minéraux sont séparés par filtration, le filtrat est concentré. Le résidu est dissous dans l'éther, la solution éthérée extraite par l'acide chlorhydrique 2 N (150 cm3), la solution acide est alcalinisée (NaOH à 40 %). L'huile formée est extraite à l'éther, la solution éthérée séchée (SO_4Mg). Après élimination du solvant il reste une huile non cristallisable dont on prépare le chlorhydrate par dissolution dans l'acétone et addition d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique. Rdt = 8,8 g ; F = 210° (recristallisé dans l'alcool).

La même technique nous a permis de préparer les chlorhydrates des composés du tableau II.

6) Alcoylation par la monochloracétone : chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétone



On porte 4 heures à reflux 7,2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 8,4 g de carbonate de potassium, 4,1 g de chloro-acétone dans 150 cm3 d'acétone. Après refroidissement, la masse solide est essorée, lavée à l'eau, à la soude 2 N, à l'eau puis recristallisée dans la méthyl éthyl cétone. Rdt = 6,6 g (70 %) ; F = 140-141°.

Analyse $C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235,60)

Calculé :	C = 61,15	H = 4,27	N = 5,94
Trouvé :	C = 61,31	H = 4,26	N = 6,07

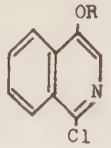
Thiosemicarbazone - Recristallisée dans le diméthylformamide aqueux à 50 %. F = 260° (décomposition).

Analyse $C_{13}H_{13}ClN_4OS$ (308,70)

Calculé :	C = 50,57	H = 4,24	N = 18,15
Trouvé :	C = 50,63	H = 4,19	N = 17,98

Semicarbazone - Recristallisée dans le diméthylformamide aqueux à 70 %. F = 265° (décomposition).

Tableau II.



R	Formule brute	F	Rdt %	Analyse							
				Calculé				Trouvé			
				C	H	N	Cl^-	C	H	N	Cl^-
$-CH_2CH_2N(CH_3)_2,HCl$	(a) $C_{13}H_{15}ClN_2O$, HCl	194°	56	*			12,35				12,72
$-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2,HCl$	(a) $C_{15}H_{19}ClN_2O$, HCl	210°	78	57,14	6,39	8,88	11,26	57,38	6,39	8,83	11,22
$-CH_2CH_2N$ (pyrrolidine),HCl	(a) $C_{16}H_{19}ClN_2O$, HCl	224°	40	58,75	5,85	8,56	10,84	58,91	6,27	8,65	10,78
$-CH_2CH_2N$ (morpholine)	(b) $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$	57°	53	61,53	5,85	9,56		61,80	6,03	9,59	
	(a) $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$, HCl	227°	40	54,72	5,20	8,51	10,78	55,07	5,47	8,44	10,62

(a) recristallisé dans l'alcool

(b) recristallisé dans l'alcool aqueux à 50 %.

* hygroscopique

Analyse $C_{13}H_{13}ClN_4O_2$ (292,70)

Calculé : C = 53,34 H = 4,47 N = 19,14
Trouvé : C = 53,65 H = 4,87 N = 19,51

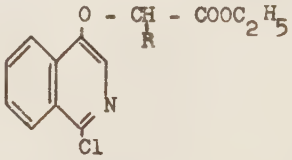
Oxime - Recristallisée dans l'alcool. F = 100°.

Analyse $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (250,70)

Calculé : C = 57,49 C = 4,42 N = 11,17
Trouvé : C = 57,72 H = 4,58 N = 11,31

7) Alcoylation par les esters α halogénés

Nous étudierons dans ce paragraphe les esters, résultant de l'alcoylation par les esters α halogénés, les acides obtenus par saponification, et leurs dérivés.



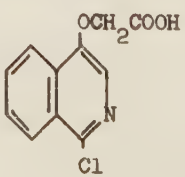
a) Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétate d'éthyle, acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique. et dérivés R = H

On porte 4 heures à reflux, 3,6 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 4,2 g de carbonate de potassium et 2,7 g de chloro-acétate d'éthyle dans 70 cm3 d'acétone. Les sels minéraux sont éliminés par filtration et le solvant chassé au bain-marie sous vide. Le résidu cristallin repris par l'eau est essoré, séché, puis recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 4,6 g (86 %) ; F = 96°.

Analyse $C_{13}H_{12}ClNO_3$ (265,70)

Calculé : C = 58,76 H = 4,55 N = 5,27
Trouvé : C = 58,91 H = 4,58 N = 5,29

Acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique



On verse sur 2, 6 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétate d'éthyle une solution de 0, 7 g de potasse dans un mélange de 10 cm3 d'eau et 20 cm3 d'alcool. Le sel de potassium cristallise immédiatement. Il est amené en solution par addition d'eau (90 cm3) et l'acide est précipité par 15 cm3 d'acide chlorhydrique N. Recristallisé dans l'alcool. Rdt = 1, 7 g (70 %) ; F = 238°.

Analyse $C_{11}H_8ClNO_3$ (237, 60)

Calculé :	C = 55, 59	H = 3, 39	N = 5, 89
Trouvé :	C = 55, 70	H = 3, 71	N = 6, 02

Amide : On chauffe 1 heure à reflux, 1 g de l'acide chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétique dans 30 cm3 de chlorure de thionyle. Le chlorure d'acide, qui cristallise après élimination du chlorure de thionyle sous vide, est finement pulvérisé puis ajouté par petites fractions, sous vigoureuse agitation, à 50 cm3 d'ammoniaque glacée. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans le diméthylformamide aqueux à 80 %. Rdt = 0, 8 g (80 %) ; F = 253°.

Analyse $C_{11}H_9ClN_2O_2$ (236, 60)

Calculé :	C = 55, 82	H = 3, 83	N = 11, 83
Trouvé :	C = 55, 67	H = 3, 46	N = 12, 02

Le même amide a été obtenu par action du chloro-acétamide (45) sur la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine : 7, 2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 8, 4 g de carbonate de potassium et 4, 2 g de chloro-acétamide dans 150 cm3 d'acétone sont portés 5 heures à reflux. Après refroidissement, le précipité est essoré, lavé à la soude 2 N puis à l'eau et recristallisé dans le diméthylformamide aqueux à 80 %. Rdt = 6 g (63 %) ; F = 253° (non abaissé par mélange avec l'amide précédent).

Ester méthylique : Au chlorure d'acide préparé à partir de 1 g d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique, on ajoute par petites fractions 15 cm3 d'alcool méthylique. L'ester méthylique, qui cristallise, est essoré, lavé avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau, séché et recristallisé dans le benzène. F = 140°.

Analyse $C_{12}H_{10}ClNO_3$ (251, 60)

Calculé :	C = 57, 28	H = 4, 00	N = 5, 56
Trouvé :	C = 57, 01	H = 3, 97	N = 5, 52

Hydrazide : A 2, 7 g d'ester éthylique de l'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique en solution dans 40 cm3 d'alcool, on ajoute 1 cm3 d'hydrate d'hydrazine à 98 % et porte 1 heure 30 à reflux. L'hydrazide précipité est essoré et recristallisé dans l'alcool à 70 %. Rdt = 1, 8 g (72 %) ; F = 204°.

Analyse $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ (251, 60)

Calculé : C = 52,49 H = 4,00 N = 16,69
Trouvé : C = 52,48 H = 4,00 N = 16,72

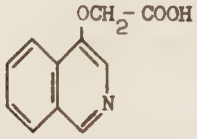
Anilide : Au chlorure d'acide, préparé à partir de 0,5 g d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique en suspension dans 10 cm3 d'acétone, on ajoute, sous agitation, 1 cm3 d'aniline. L'anilide précipité est recristallisé dans l'alcool. F = 165°.

Analyse $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312,70)

Calculé : C = 65,28 H = 4,18 N = 8,95
Trouvé : C = 65,46 H = 4,49 N = 9,13

Nous avons vu que l'hydrogénation catalytique de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine fournit l'hydroxy-4 isoquinoléine. De même, on obtient facilement l'acide isoquinoléyloxy-4 acétique à partir de l'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique.

Acide isoquinoléyloxy-4 acétique



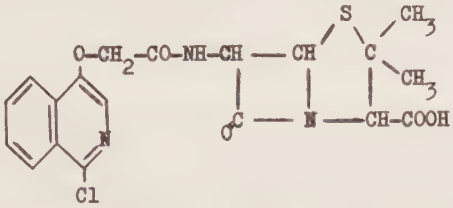
Une solution d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique (3 g) et de triéthylamine (25 cm3) dans l'alcool (50 cm3) est hydrogénée 3 heures à 110-120° sous 10 kg en présence de 3,7 g de nickel Raney. Le résidu cristallin est repris par 30 cm3 de soude N. La solution légèrement trouble est filtrée, puis acidifiée par l'acide acétique. Le solide est essoré et recristallisé dans l'eau. Rdt = 1,3 g (50 %) ; F = 260°.

Analyse $C_{11}H_9NO_3$ (203,20)

Calculé : C = 65,02 H = 4,46 N = 6,89
Trouvé : C = 64,87 H = 4,74 N = 7,04

Nous avons cherché à utiliser l'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique pour la synthèse de nouvelles pénicillines. Cet acide donne avec l'acide amino-6 pénicillanique, par la méthode aux anhydres mixtes (17), la pénicilline correspondante que nous avons isolée sous forme de sel de N méthyl amino-2 diphényl-1,2 éthanol (76) dans l'eau

Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 méthyl pénicilline



A une solution de 0,475 g d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique dans 0,28 cm3 de triéthylamine et 10 cm3 d'acétone anhydre refroidie à -5°, on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 0,217 g de chloro-carbonate d'éthyle dans 2 cm3 d'acétone. La solution de l'anhydride mixte, est refroidie dans un mélange neige carbonique - chloroforme durant 10 minutes, puis versée doucement dans une solution de 0,432 g d'acide amino-6 pénicillanique, 17 cm3 de bicarbonate de sodium à 3 % et 5 cm3 d'acétone. La solution, revenue à la température ordinaire, est lavée à l'éther (3 x 10 cm3), la fraction aqueuse est recouverte par 5 cm3 de butanol et ajustée à pH2 par de l'acide chlorhydrique N, puis reprise deux fois par 2,5 cm3 de butanol et ajustée chaque fois à pH2. Les fractions butanoliques réunies sont lavées à l'eau (3 x 2 cm3) puis agitées avec 10 cm3 d'eau en ramenant la phase aqueuse à pH7 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 3 %. Cette opération est répétée deux fois encore (eau = 5 cm3). Les fractions aqueuses réunies sont lavées à l'éther. Par concentration à 30° au flash évaporateur, le sel de sodium de la chloro-1 isoquinoléyloxy-4 méthyl pénicilline est impur, aussi avons nous préparé le sel de N-méthyl amino-2 diphényl-1.2 éthanol (89), plus aisé à purifier : 0,8 g de chlorhydrate de N-méthylamino-2 diphényl-1.2 éthanol dissous dans 40 cm3 d'eau sont ajoutés à la solution aqueuse du sel de sodium précédent. Le sel de la base organique précipite, il est essoré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt = 0,460 g ; F = 163°.

Analyse $C_{34}H_{35}ClN_4O_6S$ (633,10)

Calculé :	C = 61,58	H = 5,32	N = 8,45	S = 4,82
Trouvé :	C = 61,34	H = 5,76	N = 8,22	S = 4,79

Activité 700 u/mg

b) Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 propionate d'éthyle et acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) propionique

R = CH_3

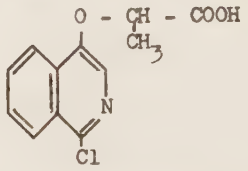
6 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 7 g de carbonate de potassium, 7 g d'α bromo-propionate d'éthyle dans 150 cm3 d'acétone

sont portés 5 heures à reflux sous agitation. Après refroidissement, l'ester est isolé comme son homologue inférieur. Rdt = 7 g (75 %) ; F = 66° (cyclohéxane).

Analyse $C_{14}H_{14}ClNO_3$ (279,70)

Calculé : C = 60,11 H = 5,04 N = 5,00
Trouvé : C = 60,31 H = 5.26 N = 5,11

Acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) propionique

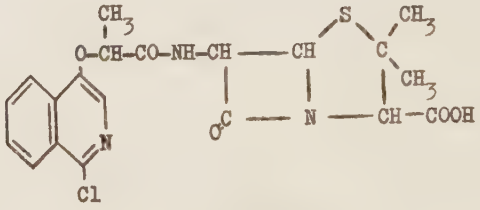


On saponifie 2,8 g de l'ester précédent, à froid par la potasse alcoolique (potasse = 0,7 g ; eau = 20 cm3 ; alcool éthylique = 20 cm3). Après une dissolution totale, on précipite l'acide par addition de 15 cm3 d'acide chlorhydrique N. Recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt = 2,4 g (96 %) ; F = 161°.

Analyse $C_{12}H_{10}ClNO_3$ (251,60)

Calculé : C = 57,26 H = 4,00 N = 5,56
Trouvé : C = 57,39 H = 4,13 N = 5,59

Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 éthyl pénicilline



Le sel de sodium a été préparé selon la technique utilisée précédemment : à une solution de 0,503 g d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) propionique et 0,28 cm3 de triéthylamine dans 10 cm3 d'acétone anhydre, refroidie à -5°, on ajoute goutte à goutte sous agitation, 0,19 cm3 de chloro-carbonate d'éthyle dans 2 cm3 d'acétone. Le mélange est refroidi dans un bain neige carbonique - chloroforme (10 minutes), puis versé doucement dans une solution de 0,518 g d'acide amino-6 pénicillanique, 21 cm3 de bicarbonate de sodium à 3 % et 5 cm3 d'acétone. La solution revenue à la température ordinaire est lavée à l'éther puis couverte par 5 cm3 de butanol. Le pH est amené à 2 par addition d'acide chlorhydrique N, la solution

aqueuse extraite deux fois par 2,5 cm3 de butanol à pH2. Les fractions butanoliques réunies, sont lavées à l'eau (3 x 2 cm3) puis agitées avec 10 cm3 d'eau. Le pH est alors amené à 7 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 3 %.

Cette opération est répétée deux fois (eau = 5 cm3). Les fractions aqueuses sont réunies, lavées à l'éther puis concentrées au flash évaporateur. Le sel de N-méthyl amino-2 diphényl-1. 2 éthanol est préparé comme précédemment. On l'obtient cristallin après deux jours de glacière. Rdt = 0,375 g ; F = 195° (acétate d'éthyle).

Analyse $C_{35}H_{37}ClN_4O_6S$ (677)

Calculé :	C = 62,09	H = 5,50	N = 8,27	S = 4,72
Trouvé :	C = 62,05	H = 5,74	N = 8,13	S = 4,77

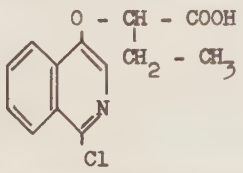
Activité 150 u/mg

c) Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 butyrate d'éthyle,
acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) butyrique.

R = CH_2CH_3

On porte 5 heures à reflux 3,6 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, 4,3 g d'α bromo-butyrate d'éthyle, 4,2 g de carbonate de potassium dans 150 cm3 d'acétone. On traite comme précédemment. Le résidu ne cristallisant pas, on saponifie directement afin d'obtenir l'acide.

Acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) butyrique



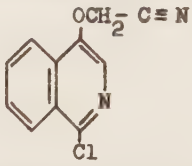
L'ester précédent est saponifié à froid par la potasse alcoolique (potasse = 1,5 g ; eau = 2 cm3 ; alcool = 20 cm3). L'acide est précipité par addition d'acide chlorhydrique N. Rdt = 4,3 g (81 %) ; F = 193° (alcool).

Analyse $C_{13}H_{12}ClNO_3$ (265,70)

Calculé :	C = 58,76	H = 4,55	N = 5,27	Cl = 13,34
Trouvé :	C = 59,21	H = 4,73	N = 5,50	Cl = 13,30

Cet acide donne, avec l'acide amino-6 pénicillanique, une pénicilline dont il n'a pas été possible de préparer un sel cristallin.

8) Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile



On porte 4 heures à reflux 7,2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine 8,4 g de carbonate de potassium et 3,5 g de chloro acétonitrile dans 150 cm3 d'acétone. Après refroidissement le précipité formé est essoré, lavé à la soude 2 N puis à l'eau et recristallisé dans la méthyl éthyl cétone. Rdt = 6 g (70 %) ; F = 167°.

Analyse $C_{11}H_7ClN_2O$ (218,6)

Calculé :	C = 60,42	H = 3,22	N = 12,81
Trouvé :	C = 60,46	H = 3,30	N = 13,19

Le spectre I. R. du chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile (Fig. 9) ne montre pas de bande caractéristique de la fonction nitrile dans la région 2250 cm^{-1}. Certains auteurs (50 ter) ont remarqué que la présence d'un oxygène lié au carbone, portant la fonction nitrile, peut conduire à une diminution de l'intensité, ou même à la disparition complète de la bande C≡N.

Si on recristallise le produit brut de la réaction dans l'alcool, on constate que le point de fusion est nettement abaissé (F = 122°) même après plusieurs recristallisations. Ce produit peut être dosé par l'acide perchlorique (poids moléculaire trouvé 264,7). Ces résultats et l'analyse amènent à penser que le produit (F = 122°) résulte de la fixation d'une molécule d'alcool sur la fonction nitrile avec formation d'un imino-éther. (Calculé pour $C_{13}H_{13}ClN_2O_2$, C = 58,98 H = 4,95 N = 10,58 . Trouvé C = 59,32 H = 4,73 N = 10,76). En effet, l'hydrolyse, pratiquement instantanée, par l'acide chlorhydrique N à froid conduit à l'ester, déjà décrit (Calculé pour $C_{13}H_{12}ClNO_3$, C = 58,76 H = 4,55 N = 5,27 ; Trouvé C = 58,74 H = 4,62 N = 5,40), les points de fusion sont identiques, non abaissés par mélange et les spectres d'absorption U. V., en solution dans l'alcool à 95 %, sont superposables. Ils présentent des maxima à : λ = 225 mμ (ϵ = 18 600), λ = 295 mμ (ϵ = 5780) et λ = 330 mμ (ϵ = 5898).

Le chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile brut (F = 167°) recristallisé dans la méthyl éthyl cétone, puis dans l'alcool, n'a pas son point de fusion abaissé (F = 167°). Par contre, si on ajoute quelques gouttes de soude 2 N, ou une trace de carbonate de potassium à la substance en solution alcoolique, on obtient à nouveau le produit à bas point de fusion (F = 122°). La formation de l'imino-éther, à par-

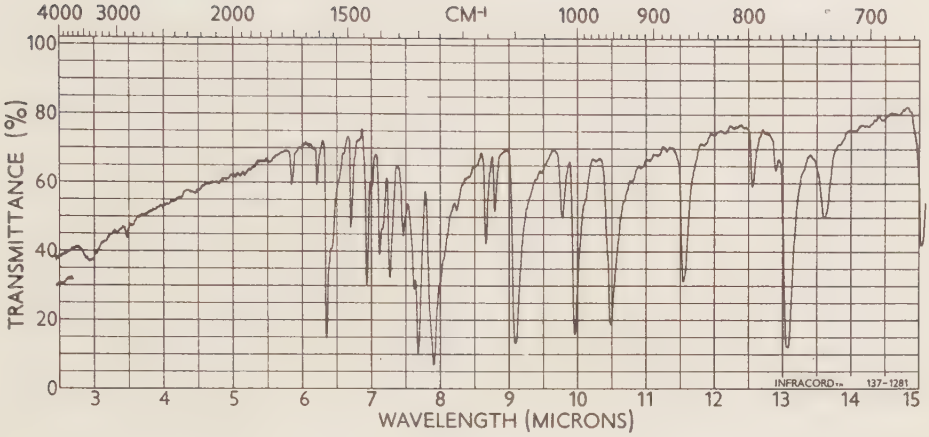


Fig. 10 - Chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile (KBr)

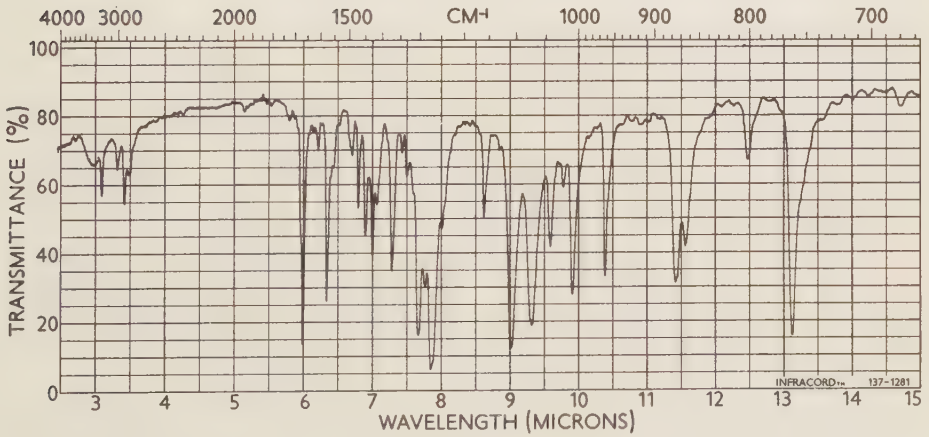


Fig. 11 - Imino-éther du chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile (KBr)

tir du produit brut de la réaction, peut probablement s'expliquer par la présence de petites quantités de carbonate de potassium qui catalyserait la formation de l'imino-éther lors des recristallisations en milieu alcoolique.

Ce même imino-éther a été obtenu en faisant barboter, sous agitation et refroidissement, un courant sec d'acide chlorhydrique gazeux dans une suspension de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 .céto-nitrile dans le chloroforme anhydre, en présence d'alcool éthylique. Après repos (une nuit), le chlorhydrate de l'imino-éther est essoré, lavé à l'éther anhydre, puis ajouté par petites fractions à une solution glacée et saturée de carbonate de sodium. Le solide qui précipite est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'alcool. F = 122°, (non abaissé par mélange avec le produit précédent). Les spectres I. R. des deux imino-éthers sont pratiquement superposables. On observe (Fig. 10) :

- une bande forte caractéristique de -C = N- à 1670 cm^{-1} (50 bis).

- deux bandes moyennes à 1270 cm^{-1} et 1075 cm^{-1}, qui peuvent être attribuées à la fonction - O $C_2 H_5$.

Dans les mêmes conditions, le méthanol conduit à l'imino-éther méthylique du chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile : 0,5 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile dans 25 cm3 de méthanol et 0,1 g de carbonate de potassium sont chauffés à reflux. Par refroidissement on isole l'imino-éther. F = 138°.

Analyse $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (250,7)

Calculé : C = 57,49 H = 4,42 N = 11,17
Trouvé : C = 57,43 H = 4,31 N = 11,42

Masse moléculaire (Dosage en milieu acétique par l'acide perchlorique). Poids moléculaire trouvé : 256,6

L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique N à froid conduit à l'ester méthylique déjà décrit. F = 140° (non abaissé par mélange) (Trouvé : C = 57,65 H = 3,85 N = 5,76).

Le chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile a également été préparé par déshydratation de l'amide correspondant au moyen du para-toluène sulfochlorure (79) : à 2 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétamide en suspension dans 15 cm3 de pyridine, on ajoute sous agitation 3,2 g de para-toluène sulfochlorure puis on chauffe 2 heures à reflux. La solution est versée dans l'eau, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans la méthyl éthyl cétone. Rdt = 1,2 g (66 %) ; F = 167° (non abaissé par mélange avec le nitrile précédent). (Trouvé : C = 60,49 H = 3,23 N = 13,06).

Amidoxime - Une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,350 g) dans 15 cm3 d'alcool et 0,250 g de carbonate de sodium dans 5 cm3 d'eau sont chauffés jusqu'à dissolution, puis on ajoute 1 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile et chauffe 12 heures à reflux. L'amidoxime, qui cristallise par refroidissement, est essoré et recristallisé dans 100 cm3 de benzène. Rdt = 0,7 g (63,6 %) ; F = 194°.

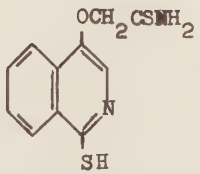
Analyse $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$ (251,60)

Calculé :	C = 52,49	H = 4,00	N = 16,69
Trouvé :	C = 52,64	H = 4,25	N = 16,96

Essai de préparation du chloro-1 isoquinoléyloxy-4 thioacétamide

Nous avons essayé de préparer le thioacétamide, selon la méthode habituelle par action de l'hydrogène sulfuré sur le chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile en solution dans la pyridine, à température ordinaire. Dans ces conditions nous n'avons pu obtenir le corps cherché ; cependant nous avons isolé un produit dont l'analyse montre l'absence de chlore et le remplacement de celui-ci par un groupe mercapto. Le mercapto-1 isoquinoléyloxy-4 thioacétamide, ainsi que d'autres dérivés thio que nous décrirons plus loin, ont été préparés par cette méthode.

Mercapto-1 isoquinoléyloxy-4 thioacétamide



On sature, sous refroidissement, par l'hydrogène sulfuré une solution de 5 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétonitrile dans 100 cm3 de pyridine. Après repos une nuit à la température ambiante, la solution est versée dans l'eau et le précipité essoré est recristallisé dans le diméthylformamide aqueux à 60 %. Rdt = 5,3 g (92 %) ; F = 235° (décomposition).

Analyse $C_{11}H_{20}N_2OS_2$ (250,2)

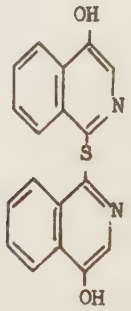
Calculé :	C = 52,80	H = 4,03	N = 11,20	S = 25,57
Trouvé :	C = 53,01	H = 4,04	N = 10,95	S = 25,58

IV. - MOBILITE DE L'ATOME DE CHLORE

L'atome de chlore de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine est peu mobile, assez résistant aux attaques nucléophiles.

Ainsi la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine n'est pas attaquée par chauffage avec une solution d'éthylate de sodium dans l'alcool. De même l'hydrazine en solution alcoolique ne permet pas d'obtenir l'hydrazino, même après un chauffage prolongé. Des essais pour préparer la mercapto-1 hydroxy-4 isoquinoléine, par action de la thiourée ont conduit, non au sel d'isothiouronium, mais au sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1). Par contre il a été très facile de la préparer par action de l'hydrogène sulfuré en solution pyridinique à température ordinaire.

1) Action de la thiourée : sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1)



3,6 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine et 1,8 g de thiourée dans 50 cm3 d'alcool sont chauffés 4 heures à reflux. Après 2 heures de chauffage apparaît un précipité jaune. On reprend par l'eau, le précipité est essoré puis recristallisé dans le diméthylformamide aqueux à 50 %. Rdt = 1,5 g (56 %) ; F = 258°.

Analyse $C_{18}H_{12}N_2O_2S$ (320,3)

Calculé :	C = 67,48	H = 3,77	N = 8,74	S = 9,99
Trouvé :	C = 67,59	H = 4,06	N = 8,36	S = 9,81

Nous aurons plus loin l'occasion de démontrer la structure de ce produit.

Desulfuration : 2,6 g de sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1) en solution dans 10 cm3 de soude 2 N et 30 cm3 d'alcool sont portés 1/2 heure à reflux avec 25 g de nickel Raney. Après filtration, la solution est acidifiée (acide acétique = 1,2 cm3), concentrée à sec. Le résidu cristallin est repris par l'eau, essoré, séché et recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle (30 cm3) - alcool (5 cm3). Rdt = 1,1 g (50 %) ; F = 236° (décomposition). Non abaissé par mélange avec l'hydroxy-4 isoquinoléine.

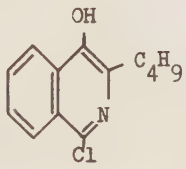
2) Action de l'hydrogène sulfuré : mercapto-1 hydroxy-4 isoquinoléine

On fait barboter, sous refroidissement et agitation, un courant d'hydrogène sulfuré dans 50 cm3 de pyridine et 2 g de chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, jusqu'à saturation. Après une nuit à température ordinaire, la solution est versée dans l'eau, le précipité jaune est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 1,7 g (85 %) ; F = 270°.

Analyse $C_9H_7N\,O\,S$ (177,15)

Calculé :	C = 61,01	H = 3,98	N = 7,91	S = 18,06
Trouvé :	C = 60,71	H = 4,13	N = 7,95	S = 18,10

B. - CHLORO-1 BUTYL-3 HYDROXY-4 ISOQUINOLEINE

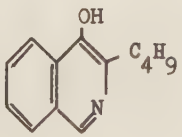


Au mélange préparé en additionnant goutte à goutte, sous bon refroidissement, 3 cm3 de triéthylamine à 15 cm3 d'oxychlorure de phosphore on ajoute 2,2 g de di-hydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine : le tout est chauffé 4 heures à reflux. Après refroidissement, la solution brune est versée sur la glace puis chauffé 10 minutes à ébullition. Le léger insoluble est essoré sur terre d'infusoire. Le filtrat est alcalinisé par l'ammoniaque, le précipité formé est essoré et recristallisé dans l'alcool à 50 %. Rdt = 0,4 g (16 %) ; F = 126°.

Analyse $C_{13}H_{14}Cl\,N\,O$ (235,70)

Calculé :	C = 66,24	H = 5,98	N = 5,94	Cl = 15,04
Trouvé :	C = 66,48	H = 5,70	N = 5,98	Cl = 15,20

1) Réduction - Butyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine



On hydrogène, à température (22°) et pression ordinaires (760 mm), 1,1 g de chloro-1 butyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine en solution dans 15 cm3 de soude 2 N en présence de nickel (2 g). Absorption théorique 112 cm3 ; trouvée 120 cm3. Après filtration du catalyseur, la solution est acidifiée par 1,8 cm3 d'acide acétique, le précipité essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans le benzène. Rdt = 0,8 g (86 %) ; F = 145°.

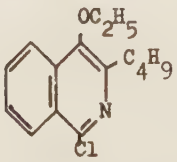
Analyse $C_{13}H_{15}NO$ (201,30)

Calculé :	C = 77,58	H = 7,51	N = 6,96
Trouvé :	C = 77,98	H = 7,70	N = 6,72

Nous avons comparé ce produit avec son isomère l'hydroxy-1 butyl-3 isoquinoléine (82) (83). Les points de fusion sont nettement abaissés par mélange. Il donne une coloration brune avec le perchlorure ferrique (l'hydroxy-1 butyl-3 isoquinoléine n'en donne pas).

Le faible rendement obtenu dans la préparation de la chloro-1 butyl-3 hydroxy-4 isoquinoléine, à partir de la dihydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine, nous a amené à renoncer à l'emploi de la première de ces substances pour l'obtention des chloro-1 butyl-3 alcoyloxy-4 isoquinoléines, utilisées pour les synthèses décrites dans les paragraphes suivants. Nous décrirons brièvement les techniques employées pour les préparations de la chloro-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine, de la chloro-1 butyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine et de la chloro-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine.

2) Alcoylation - Chloro-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine

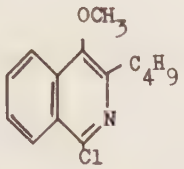


On chauffe 2 heures à reflux 11,8 g d'hydroxy-1 butyl-3 éthoxy-4 isoquinoléine (décrit précédemment) dans 100 cm3 d'oxychlorure de phosphore. Après élimination de l'excès d'oxychlorure de phosphore sous vide, le résidu huileux est versé sur de la glace, l'huile insoluble est extraite à l'éther, la fraction éthérée lavée au carbonate de potassium puis séchée (SO_4Mg). Après élimination du solvant, l'huile résiduelle est distillée sous vide. Rdt = 11,2 g (88 %) ; E = 145°/0,7 mm.

Analyse $C_{15}H_{18}ClNO$ (263,70)

Calculé :	C = 68,31	H = 6,88	N = 5,31	Cl = 13,44
Trouvé :	C = 68,40	H = 7,13	N = 5,04	Cl = 13,25

Chloro-1 butyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine



a) Hydroxy-1 butyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine

On dissout dans 30 cm3 de soude 2 N, 2,2 g de di-hydroxy-1.4 butyl-3 isoquinoléine puis on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 2,8 cm3 de sulfate de méthyle. Le produit de la réaction précipite presque immédiatement. Il est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans le méthanol. Rdt = 1,5 g (65,2 %) ; F = 156°.

Analyse $C_{14}H_{17}NO_2$ (231,30)

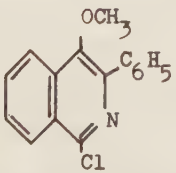
Calculé :	C = 72,70	H = 7,41	N = 6,06
Trouvé :	C = 72,55	H = 7,35	N = 5,97

8,6 g d'hydroxy-1 butyl-3 méthoxy-4 isoquinoléine et 80 cm3 d'oxychlorure de phosphore sont chauffés 4 heures à reflux. L'excès d'oxychlorure est éliminé sous vide, le résidu huileux versé sur de la glace, l'huile insoluble est extraite à l'éther, la solution éthérée lavée avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau et séchée (SO_4Mg). Le solvant est éliminé et l'huile restante distillée sous vide. E = 154°/1,6 mm ; Rdt = 6,5 g (70 %).

Analyse $C_{14}H_{16}ClNO$ (249,70)

Calculé :	C = 67,37	H = 6,45	N = 5,60	Cl = 14,19
Trouvé :	C = 67,33	H = 6,26	N = 5,46	Cl = 14,00

C. - CHLORO-1 PHENYL-3 METHOXY-4 ISOQUINOLEINE



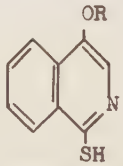
On porte 2 heures à reflux 4,1 g d'hydroxy-1 phényl-3 méthoxy-4 isoquinoléine dans 40 cm3 d'oxychlorure de phosphore. L'excès d'oxychlorure est éliminé sous vide au bain-marie. Le résidu huileux est versé sur la glace. Au bout d'une heure, le produit cristallise. Il est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 3,2 g (72,7 %) ; F = 104° (en accord avec ULRICH) (84).

CHAPITRE III.

MERCAPTO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES ET DIALCOYLOXY-1. 4 ISOQUINOLEINES

A. - MERCAPTO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES

I. - PREPARATION



Nous avons constaté précédemment que, en solution pyridinique saturée d'hydrogène sulfuré, à température ordinaire, l'atome de chlore des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines est remplacé facilement par une fonction thiol. Nous avons pu préparé par cette méthode quelques mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines.

1) Action de l'hydrogène sulfuré

Mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine R = C_2H_5

Une solution de 15 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 130 cm3 de pyridine est agitée et refroidie. On y fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, jusqu'à saturation. Après repos une nuit à température ordinaire, la solution est versée dans l'eau, le précipité jaune est essoré, lavé à l'eau, dissous à l'ébullition dans 450 cm3 de soude N. Le léger insoluble est séparé par filtration, la solution acidifiée par l'acide acétique, le solide obtenu essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 13, 7 g (80 %) ; F = 200°.

Analyse $C_{11}H_{11}NOS$ (205, 20)

Calculé :	C = 64, 38	H = 5, 40	N = 6, 83	S = 15, 59
Trouvé :	C = 64, 10	H = 5, 22	N = 6, 65	S = 16, 07

Mercapto-1 butoxy-4 isoquinoléine R = C_4H_9

La même technique nous a permis de préparer ce composé. Rdt = 65 % ; F = 163° (alcool).

Analyse $C_{13}H_{15}NOS$ (233,2)

Calculé :	C = 66,93	H = 6,48	N = 6,01	S = 13,72
Trouvé :	C = 67,20	H = 6,70	N = 6,14	S = 13,62

Acide α (mercapto-1 isoquinoléyloxy-4) acétique R = $-CH_2COOH$

On fait barboter jusqu'à saturation un courant d'hydrogène sulfuré dans une solution de 125 cm3 de diméthylformamide, 5,3 cm3 de triéthylamine et 5 g d'acide α (chloro-1 isoquinoléyloxy-4) acétique sous refroidissement. Après repos une nuit la solution est versée dans l'eau, puis acidifiée (HCl N). Le précipité essoré est dissous dans une solution de bicarbonate de sodium, le léger insoluble séparé et le filtrat acidifié (HCl N). Recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone. Rdt = 2,2 g (44 %) ; F = 245° (séché). Le produit cristallise avec 1/2 mole de solvant qu'il perd à 110° sous vide. Perte de poids à 110°/10 mm = 13,9 %. Perte théorique pour $C_{11}H_9NO_3S$, 1/2 C_4H_8O = 13,3 %.

Analyse $C_{11}H_9NO_3S$ (235,20)

Calculé :	C = 56,17	H = 3,86	N = 5,96	S = 13,60
Trouvé :	C = 56,45	H = 4,05	N = 5,71	S = 13,45

Mercapto-1 isoquinoléyloxy-4 acétamide R = $-CH_2CONH_2$

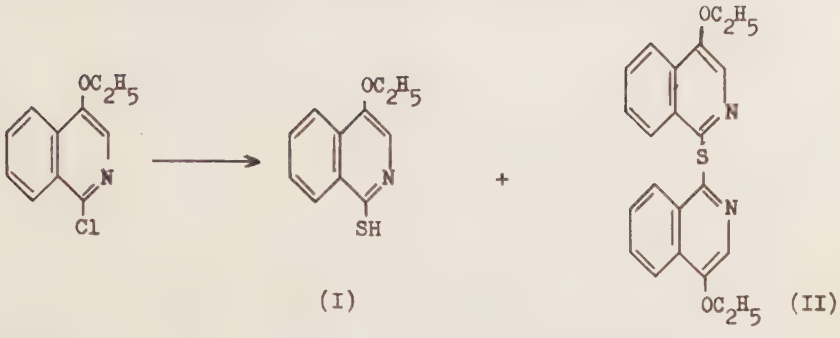
On sature par l'hydrogène sulfuré une solution de 2,3 g de chloro-1 isoquinoléyloxy-4 acétamide dans 80 cm3 de diméthylformamide et 3 cm3 de triéthylamine. Après repos une nuit, la solution est versée dans l'eau, le précipité essoré, lavé au bicarbonate de sodium et à l'eau. Rdt = 2 g (83 %) ; F = 279° (diméthylformamide aqueux à 50 %).

Analyse $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ (234,2)

Calculé :	C = 56,41	H = 4,30	N = 11,96	S = 13,66
Trouvé :	C = 56,80	H = 4,64	N = 12,13	S = 13,44

2) Action de la thiourée

Mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine et sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1)



(I) (II)

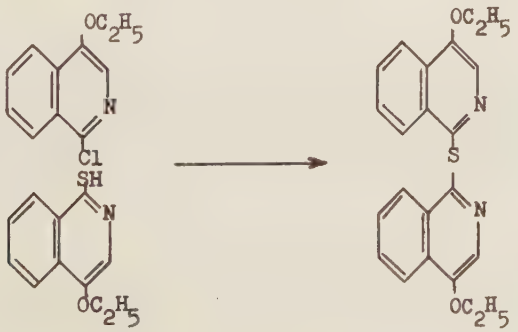
On chauffe 4 heures à reflux 2 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et 1 g de thiourée dans 10 cm3 d'alcool. Après refroidissement le solide, qui a commencé à précipiter au bout de 1 heure 30 de chauffage, est essoré, lavé à l'eau puis repris à ébullition par 40 cm3 de soude N. Une fraction insoluble est séparée par filtration, la solution acidifiée par l'acide acétique donne un précipité (I), recristallisable dans l'alcool. Rdt = 0,250 g ; F = 200° (non abaissé par mélange avec la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine). L'insoluble en milieu alcalin est recristallisé dans l'alcool. Rdt = 0,450 g ; F = 146°. Ces caractères de solubilité et les résultats analytiques nous ont amené à supposer que cette substance était le sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1) (II).

Analyse $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ (376,4)

Calculé :	C = 70,20	H = 5,36	N = 7,44	S = 8,50
Trouvé :	C = 70,19	H = 5,31	N = 7,48	S = 8,50

Structure du sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1)

Dans le but de prouver la structure du sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1) obtenu, ci-dessus, nous avons réalisé la synthèse de ce corps par condensation de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine.



Cette réaction s'est révélée difficile : le dérivé sodé de la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine ne réagit pas dans l'alcool avec la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, même après 20 heures de chauffage à reflux.

Les substances précédentes, chauffées 15 heures à reflux dans le diméthylsulfoxyde, donnent une solution brune qui, reprise par l'eau et extraite à l'acétate d'éthyle, laisse, après concentration de la fraction organique, un résidu huileux dont aucun produit cristallisé n'a pu être isolé. Le dosage de chlore, sur le filtrat aqueux et les eaux de lavage, montre néanmoins que seulement 45 % de l'halogénure a réagi. Nous avons pu cependant obtenir le sulfure en chauffant 6 heures à reflux 1 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et 1 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 10 cm3 de pyridine. La solution est versée dans l'eau, l'huile extraite à l'éther, la fraction éthérée lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée à sec. Le résidu cristallin est repris par l'éther de pétrole, essoré et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 0,8 g (42 %) ; F = 146° (non abaissé par mélange avec le sulfure obtenu précédemment) (Trouvé : C = 70,12 H = 5,40 N = 7,20 S = 8,61). Le dosage de chlore sur les fractions aqueuses montre que 65 % de l'halogénure ont réagi.

Le même produit est obtenu par alcoylation du sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1), (préparé par action de la thiourée sur la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine) au moyen du bromure d'éthyle et de l'éthylate de sodium.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,5 g de sodium et 50 cm3 d'alcool absolu, on ajoute 3,2 g de sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1) et 2,4 g de bromure d'éthyle, puis chauffe 4 heures à reflux. (Pour compenser les pertes par évaporation, on ajoute par deux fois 1,2 g de bromure d'éthyle au cours du chauffage). L'alcool est éliminé au bain-marie sous vide. Le résidu huileux, repris par la soude 2 N (60 cm3), cristallise lentement. Recristallisé dans l'alcool. Rdt = 0,5 g (14 %) ; F = 146° (non abaissé par mélange avec le sulfure de bis (éthoxy-4 isoquinoléyl-1) (Trouvé : C = 70,33 H = 5,37 N = 7,22 S = 8,43).

Sulfure de bis (méthoxy-4 isoquinoléyl-1)

Le sulfure de bis (méthoxy-4 isoquinoléyl-1) a été préparé à partir de la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine et de la thiourée. Il est insoluble en milieu alcalin et semble se former presque exclusivement. Rdt = 50 % ; F = 205-206° (diméthylformamide aqueux à 50 %).

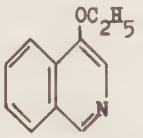
Analyse $C_{20}H_{16}N_2O_2S$ (348,40)

Calculé :	C = 68,98	H = 4,63	N = 8,04	CH_3O = 17,81	S = 9,18
Trouvé :	C = 69,44	H = 4,84	N = 8,26	CH_3O = 17,35	S = 9,05

II. - PROPRIETES DE LA FONCTION MERCAPTO

1) Désulfuration

Ethoxy-4 isoquinoléine



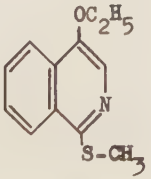
Une solution de 1 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 30 cm3 de soude 2 N est ajoutée à une suspension de nickel Raney (15 g) dans 30 cm3 d'alcool et le mélange chauffé 4 heures à reflux. Après filtration, la solution est concentrée au bain-marie sous vide, l'huile extraite à l'éther ; la phase éthérée est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée. Sur le résidu huileux, on prépare le picrate par addition d'acide picrique en solution aqueuse F = 170° (alcool). Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec le picrate de l'éthoxy-4 isoquinoléine que nous décrirons plus loin.

Analyse $C_{11}H_{11}NO$, $C_6H_3N_3O_7$ (402,30)

Calculé :	C = 50,75	H = 3,51	N = 13,93
Trouvé :	C = 50,90	H = 3,96	N = 13,95

2) Alcoylation au soufre

Méthylmercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine

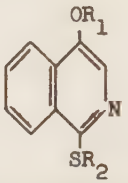


A une suspension de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (1 g) dans 40 cm3 de soude N, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 1,3 g de sulfate de méthyle. La méthylmercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine qui précipite est extraite à l'éther ; la fraction éthérée est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée à sec. Le résidu huileux qui se solidifie par refroidissement est recristallisé dans l'éther de pétrole. F = 55°.

Analyse $C_{12}H_{13}NOS$ (219,20)

Calculé :	C = 65,74	H = 5,98	N = 6,39	S = 14,59
Trouvé :	C = 65,65	H = 6,10	N = 6,38	S = 14,60

3) Alcoylation par les dialcoylamino-2 chloro-1 éthanes



β diéthylaminoéthylmercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine (chlorhydrate)

$R_1 = C_2H_5$ $\qquad$ $R_2 = -CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$

2,2 g de diéthylamino-2 chloro-1 éthane et 3 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine sont chauffés 4 heures à reflux dans 70 cm3 d'acétone. Après dissolution des matières premières, le chlorhydrate de la base précipite. Essoré, lavé à l'éther, et recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone. Rdt = 3 g (60 %) ; F vers 190°.

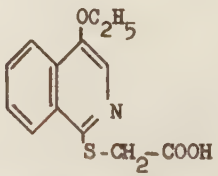
Analyse $C_{17}H_{24}N_2OS$, HCl (340,80)

Calculé :	C = 59,91	H = 7,39	N = 8,22	S = 9,38
Trouvé :	C = 59,92	H = 7,10	N = 8,10	S = 9,45

La même technique nous a permis de préparer les composés mentionnés dans le tableau III.

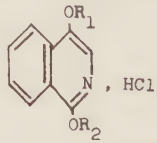
4) Alcoylation par les acides et esters α halogénés

a - Carboxyméthylmercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine



1,5 g d'acide monochloracétique dans 15 cm3 d'eau et 1 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine sont chauffés 2 heures à reflux. Une huile verte précipite, puis se dissout partiellement au cours du chauffage. La masse solide obtenue par refroidissement est essorée, dissoute dans une solution de carbonate de sodium. La solution filtrée

Tableau III



R_1	R_2	Formule brute	Poids moléc.	F	Rdt %	Analyse Calculé C	H	N	Cl^-	Trouvé C	H	N	Cl^-
$-C_2H_5$	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	(a) $C_{15}H_{20}N_2OS$	312,8	196°	33,0	57,59	6,77	8,96	11,33	57,65	7,20	8,85	11,44
(1) $-C_2H_5$	$-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$	(b) $C_{16}H_{22}N_2OS$	326,8	200°	61,2	58,79	7,09	8,57	10,84	58,90	7,00	8,40	10,52
$-C_4H_9$	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	(a) $C_{19}H_{28}N_2OS$	368,5	128°	66,0	61,85	7,92	7,56	10,40	61,69	7,92	7,62	10,52
$-C_4H_9$	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	(c) $C_{17}H_{24}N_2OS$	340,8	138°	95,0	(*)			9,61				9,55

(a) Recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone

(b) Recristallisé dans un mélange alcool-éther

(c) Recristallise dans l'acétate d'éthyle - (*) Hygroscopique.

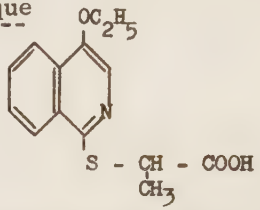
(1) Ce corps a été obtenu par action du diméthylamino-2 chloro-1 propane sur la mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine. Dans ces conditions on peut obtenir soit ce produit soit un isomère ($-CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$) ou un mélange des deux (75).

est additionnée d'acide acétique. Le solide précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. Rdt = 0,8 g (72,7 %) ; F = 138°.

Analyse $C_{13}H_{13}N\,O_3S$ (231,20)

Calculé :	C = 59,31	H = 4,98	N = 5,32	S = 12,15
Trouvé :	C = 59,29	H = 5,08	N = 5,09	S = 12,03

b - Acide α (éthoxy-4 isoquinoléyl-1 mercapto) propionique

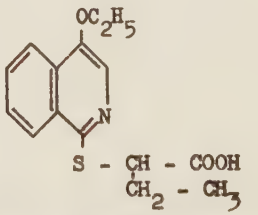


On porte 8 heures à reflux, sous agitation, 2 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine, 2 g d'α bromo propionate d'éthyle et 2,1 g de carbonate de potassium dans 160 cm3 d'acétone anhydre. Après refroidissement, la solution est filtrée, le solvant éliminé sous vide. Le résidu huileux obtenu ne cristallisant pas, nous avons réalisé la saponification directement sur le produit brut : l'ester est porté 1 heure à reflux avec 55 cm3 de soude 2 N. Après refroidissement, la solution est acidifiée par 100 cm3 d'acide chlorhydrique N. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool aqueux à 50 %. Rdt = 2,4 g (88 %) ; F = 143°.

Analyse $C_{14}H_{15}N\,O_3S$ (277,30)

Calculé :	C = 60,64	H = 5,45	N = 5,05
Trouvé :	C = 61,00	H = 5,60	N = 4,85

c - Acide α (éthoxy-4 isoquinoléyl-1 mercapto) butyrique

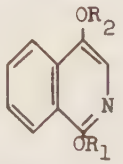


On porte 8 heures à reflux, sous agitation, 2 g de mercapto-1 éthoxy-4 isoquinoléine, 2,2 g d'α bromo butyrate d'éthyle et 2,1 g de carbonate de potassium dans 160 cm3 d'acétone. Après refroidissement, les sels minéraux sont séparés par filtration, le solvant chassé au bain-marie sous vide et le résidu huileux, qui ne cristallise pas, est saponifié directement (NaOH 2 N, 40 cm3). L'acide est isolé, comme son homologue inférieur, et recristallisé dans l'alcool. Rdt = 1,8 g (64,3 %) ; F = 135°.

Analyse $C_{15}H_{17}N\,O_3S$ (291,30)

Calculé :	C = 61,85	H = 5,88	N = 4,81	S = 10,98
Trouvé :	C = 62,50	H = 5,93	N = 4,68	S = 11,11

B. - DIALCOYLOXY-1. 4 ISOQUINOLEINES



1) Diéthoxy-1. 4 isoquinoléine $R_1 = R_2 = C_2H_5$.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g de sodium et 10 cm3 d'alcool absolu, on ajoute 1 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et porte 10 heures à reflux. La solution est reprise par l'eau, le précipité est essoré et recristallisé dans l'alcool aqueux à 70 %. Il faut trois recristallisations pour obtenir un produit ne contenant plus de chlore et présentant un point de fusion fixe : F = 56°.

Analyse $C_{13}H_{15}N\,O_2$ (297,26)

Calculé :	C = 71,86	H = 6,96	N = 6,45
Trouvé :	C = 71,90	H = 7,20	N = 6,67

2) Diméthoxy-1. 4 isoquinoléine $R_1 = R_2 = CH_3$

Alors que nous avons pu obtenir sans trop de difficulté la diéthoxy-1. 4 isoquinoléine par action de l'éthylate de sodium dans l'alcool sur la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, il n'en a pas été de même pour la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine en raison des réactions souvent incomplètes et des caractères de solubilité très voisins de ce produit avec la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine de départ. La chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine, chauffée 20 heures à reflux dans le méthanol en présence d'un excès de méthylate de sodium (x3), ne réagit pratiquement pas. Dans le toluène ou le xylène, l'action du méthylate de sodium en excès (x10) ne permet pas d'obtenir la diméthoxy-1. 4 isoquinoléine suffisamment pure : après 20 heures de chauffage à reflux, la solution reprise par l'eau fournit un produit qui, même après 3 recristallisations dans l'éther de pétrole, contient toujours de l'halogène ($F < 50°$). Le dosage du chlore ionisé dans les eaux de lavage montre qu'environ 60 % de la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine a réagi. La réaction a pu cependant être réalisée avec un rendement acceptable par action d'un excès de méthylate de sodium sur la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine dans le diméthylsulfoxyde : on prépare une solution de méthylate de sodium à partir de 3,5 g de sodium et 50 cm3 de métha-

nol. L'excès de méthanol est éliminé au bain-marie sous vide. On ajoute 120 cm3 de diméthylsulfoxyde et 5, 8 g de chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine puis on chauffe 3 heures au bain d'huile (130°). La solution est reprise par l'eau, le précipité est essoré et lavé à l'eau. Le dosage de Cl^- sur les eaux de lavage montre que 95 % de l'halogène ont réagi. Le solide est séché et recristallisé dans l'éther de pétrole. Rdt = 5 g (89 %) ; F = 55°.

Analyse $C_{11}H_{11}N\,O_2$ (189, 20)

Calculé :	C = 68, 82	H = 5, 86	N = 7, 40	CH_3O = 32, 80
Trouvé :	C = 69, 99	H = 6, 04	N = 7, 32	CH_3O = 33, 10

3) Dialcoylaminoéthoxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines

β diéthylaminoéthoxy-1 méthoxy-4 isoquinoléine (chlorhydrate)

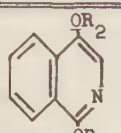
$R_1 = -CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$ $\qquad R_2 = -CH_3$

Au dérivé sodé du diéthylamino éthanol, préparé à partir de 0, 9 g de sodium et 12, 6 g de diéthylamino éthanol dans 50 cm3 de xylène anhydre, on ajoute 3, 5 g de chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine et chauffe 3 heures à reflux. La solution est reprise par 125 cm3 d'acide chlorhydrique 2 N, la phase organique séparée, la fraction acide alcalinisée par l'ammoniaque, l'huile relarguée extraite par l'éther, séchée (SO_4Mg) et concentrée.

La base étant difficilement distillable, nous avons préféré préparer un chlorhydrate. La méthode habituelle (addition d'un excès d'une solution éthérée d'acide chlorhydrique anhydre dans la solution éthérée de la base) ne permet pas d'obtenir le sel cherché : dans ces conditions, on obtient toujours un produit dont la solution aqueuse est acide et dont le dosage après recristallisation montre qu'il est formé par un mélange de mono et di-chlorhydrate. Nous avons pu obtenir le monochlorhydrate en neutralisant la base brute, mise en solution dans l'alcool, par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, la réaction étant suivie au potentiomètre (électrode de verre et électrode au calomel). On constate un brusque saut du potentiel lorsque la neutralisation de la première basicité est atteinte. La solution est concentrée à sec, le chlorhydrate est recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone. Rdt = 4, 3 g (70 %) ; F = 180° (décomposition).

Analyse (voir tableau IV)

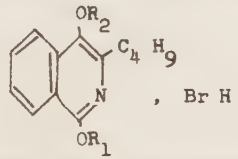
Tableau IV.



R_1	R_2	Formule brute	Poids moléc.	F	Rdt %	Analyse							
						Calculé				Trouvé			
						C	H	N	Cl^-	C	H	N	Cl^-
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	$-CH_3$	(a) $C_{16}H_{22}N_2O_2,HCl$	310,8	180°	76	61,82	7,45	9,01	11,41	62,03	7,57	8,88	11,38
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	$-C_2H_5$	(a) $C_{17}H_{24}N_2O_2,HCl$	324,8	148-150°	93	62,86	7,75	8,65	10,91	62,89	7,77	8,59	11,00
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	$-C_3H_7$	(a) $C_{18}H_{26}N_2O_2,BrH$	383,3	133°	82	56,39	7,10	7,31	(Br) 20,84	56,43	6,96	7,12	(Br) 20,77
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$	$-C_4H_9$	(b) C H N O ,BrH	397,3	144°	85	57,42	7,35	7,05	(Br) 20,11	57,11	7,20	6,83	(Br) 20,26
$-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	$-C_2H_5$	(a) $C_{15}H_{20}N_2O_2,HCl$	296,8	175°	72	60,69	7,13	9,43	11,94	60,62	7,25	9,02	11,92
$-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$	$-C_4H_9$	(b) $C_{17}H_{24}N_2O_2,HCl$	324,8	142°	93	(*)			10,91				11,00

(a) Recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone
(b) Recristallisé dans un mélange méthyl-éthyl-cétone + éther - (*) Hygroscopique.

Tableau V.



, Br H

R_1	R_2	Formule brute	Poids moléc.	F	Rdt %	Analyse							
						Calculé				Trouvé			
						C	H	N	Br^-	C	H	N	Br^-
$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	$-C_2H_5$	(a) $C_{19}H_{28}N_2O_2,BrH$	397,3	110°	80,0	57,43	7,35	7,05	20,11	57,47	7,55	7,03	19,98
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	$-C_2H_5$	(b) $C_{21}H_{22}N_2O_2,BrH$	425,4	138°	85,0	59,28	7,81	6,49	18,78	59,44	7,84	6,52	18,66
$-CH_2-CH_2-N$ (pyrrolidine)	$-C_2H_5$	(b) $C_{21}H_{30}N_2O_2,BrH$	423,4	131°	90,4	59,56	7,38	6,61	18,87	59,85	7,40	6,72	18,89
$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	$-CH_3$	$C_{20}H_{30}N_2O_2,BrH$	411,4	140°	70,5	58,38	7,59	6,80	19,42	58,69	7,34	6,76	19,37

(a) Recritallisé dans un mélange méthyl-éthyl-cétone + éther

(b) Recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone.

La même technique nous a permis de préparer les composés du tableau IV. Certains chlorhydrates se sont révélés difficiles à obtenir. Les monobromhydrates, plus aisés à purifier, ont été préparés par neutralisation contrôlée comme indiqué, ci-dessus, pour les chlorhydrates.

4) Dialcoylaminoéthoxy-1 butyl-3 alcoyloxy-4 isoquinoléines

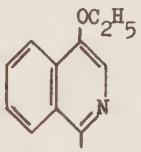
Les dialcoylaminoéthoxy-1 butyl-3 alcoyloxy-4 isoquinoléines et leurs bromhydrates ont été préparés par la même technique. Les résultats sont résumés dans le tableau V.

CHAPITRE IV.

AMINO-1 ET HYDRAZINO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINES

A. - AMINES PRIMAIRES

I. - AMINO-1 ETHOXY-4 ISOQUINOLEINE



1) Préparation

a - Essais d'aminolyse de la chloro-1 éthoxy-4 isoquiléine

- Une solution alcoolique d'ammoniac (13 g dans 75 cm3 d'alcool) et 2 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine sont chauffés 16 heures en autoclave à 200°. Par dilution on récupère intégralement la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine (F = 109°).

- Par analogie avec la préparation de l'amino-4 isoquinoléine (16) à partir de la bromo-4 isoquinoléine, on chauffe 16 heures en autoclave à 170° un mélange de 4,8 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, 0,3 g de sulfate de cuivre et 35 cm3 d'ammoniaque concentrée. Le solide obtenu, après refroidissement, est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'eau. Rdt 2,5 g ; F = 160°.

Les résultats de l'analyse nous ont amené à supposer que cette substance pouvait être l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine, ce qui a pu être confirmé ainsi que nous le montrerons plus loin.

Analyse $C_{11}H_{11}N\,O_2$ (189,20)

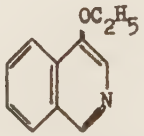
Calculé :	C = 69,82	H = 5,86	N = 7,40
Trouvé :	C = 70,13	H = 5,99	N = 7,40

- L'action de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ne permet pas non plus de préparer l'amine primaire. On récupère intégralement la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine.

b - Amination de l'éthoxy-4 isoquinoléine par l'amidure de potassium

Les échecs précédents nous ont conduit à essayer d'introduire directement la fonction NH_2 sur l'éthoxy-4 isoquinoléine par action de l'amidure de potassium. En effet, nous savons que CHICHIBABIN (14) et BERGSTROM (6) (7) ont montré que l'isoquinoléine, sous l'action de l'amidure de potassium, donne l'amino-1 isoquinoléine.

Ethoxy-4 isoquinoléine



L'éthoxy-4 isoquinoléine a été obtenue par hydrogénation catalytique de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine : on hydrogène à température et pression ordinaires (23°, 760 mm) 27 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine en suspension dans 625 cm3 d'alcool et 55 cm3 de triéthylamine en présence de 30 g de nickel Raney. Absorption théorique 3,10 litres, trouvée 3,27 litres. Après filtration, la solution est concentrée, le résidu repris par l'eau, l'huile insoluble est extraite par l'éther. La fraction organique est lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg), concentrée et distillée sous vide. E = 122°/1 mm, Rdt = 15,2 g (70 %).

Analyse $C_{11}H_{11}N\,O$ (173,20)

Calculé :	C = 76,27	H = 6,40	N = 8,09
Trouvé :	C = 76,37	H = 6,60	N = 7,93

Picrate ; F = 170° (recristallisé dans l'alcool)

Analyse $C_{11}H_{11}N\,O\,,\,C_6H_3N_3O_7$

Calculé :	C = 50,75	H = 3,51	N = 13,93
Trouvé :	C = 50,67	H = 3,70	N = 14,07

A l'amidure de potassium préparé à partir de 3 g de potassium, 250 cm3 d'ammoniac liquide et 0,1 g de nitrate ferrique, on ajoute goutte à goutte 12,3 g d'éthoxy-4 isoquinoléine dans 100 cm3 de toluène. Dès le début de l'addition se développe une coloration verte qui vire au rouge en fin d'opération. On laisse évaporer l'ammoniac à la température ordinaire, l'excès d'amidure est détruit par l'alcool (25 cm3) et la solution reprise par l'eau (200 cm3). La fraction toluénique est lavée à l'eau puis extraite par l'acide chlorhydrique N (3 x 100 cm3). Les fractions acides, réunies, sont alcalinisées par l'ammoniaque,

l'huile relarguée est extraite à l'éther, la solution séchée (SO_4Mg) et concentrée. L'huile restante est distillée sous vide.

1re fraction : 112 - 150°/1,2 mm - 4,9 g éthoxy-4 isoquinoléine récupérée.

2e fraction : 150 - 174°/1,2 mm - 1,2 g base

3e fraction : 178 - 200°/1,2 mm - 1,5 g base

Le dosage perchlorique des 2e et 3e fractions montre que la base est impure.

2e fraction Poids moléculaire calculé 188,2 trouvé 202,3

3e fraction Poids moléculaire calculé 188,2 trouvé 225,3

Ces fractions réunies sont dissoutes dans l'éther et la solution acidifiée par l'acide chlorhydrique alcoolique. Le chlorhydrate, qui précipite, est essoré et recristallisé dans la méthyl-éthyl-cétone. Rdt = 0,9 g (6 %).

Le chlorhydrate est dissous dans l'eau et la solution alcalinisée par l'ammoniaque. La base qui précipite est recristallisée dans un mélange cyclohexane - éther de pétrole. Rdt = 0,2 g ; F = 110°.

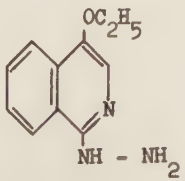
Analyse $C_{11}H_{12}N_2O$ (188,20)

Calculé :	C = 70,18	H = 6,43	N = 14,88
Trouvé :	C = 70,73	H = 6,49	N = 14,23

c - A partir de l'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine

Les difficultés rencontrées pour la préparation de l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine par amination directe nous ont amené à chercher une autre méthode. Certains auteurs (61) ayant obtenu des amines primaires, difficilement accessibles, par hydrogénolyse de la fonction hydrazine en présence de nickel Raney, nous avons appliqué ce procédé à l'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine.

Hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine



L'hydrate d'hydrazine à 98 % en excès en solution alcoolique ne réagit pas sur la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine, même après 8 heures de chauffage à reflux. Par contre à l'ébullition dans un grand excès d'hydrate d'hydrazine, on obtient facilement le produit

cherché : on chauffe 5 heures à reflux, 5 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 50 cm3 d'hydrate d'hydrazine à 98 %. Après refroidissement, le solide est essoré, lavé à l'eau glacée, séché puis recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 4, 7 g (96 %) ; F = 130°.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3O$ (203, 2)

Calculé :	C = 65, 00	H = 6, 45	N = 20, 68
Trouvé :	C = 65, 23	H = 6, 76	N = 20, 87

Masse moléculaire (Dosage en milieu acétique par l'acide perchlorique).

Poids moléculaire calculé : 203, 2 trouvé : 202, 7

L'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine ainsi obtenue est légèrement colorée (brune), peu stable à l'air, elle devient noire. Elle donne facilement un chlorhydrate plus stable (F vers 180°, décomposition) recristallisé dans l'alcool.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3O$, HCl (239, 7)

Cl^- : calculé 15, 22 trouvé 14, 75

Hydrazone de l'aldéhyde benzoïque F = 169° (alcool).

Analyse $C_{18}H_{17}N_3O$ (291, 30)

Calculé :	C = 74, 20	H = 5, 88	N = 14, 42
Trouvé :	C = 74, 17	H = 5, 64	N = 14, 56

Hydrogénolyse

On hydrogène à température et pression ordinaires (t = 25°, P = 760 mm) 2 g d'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine en solution dans 40 cm3 d'alcool et 5 cm3 d'eau en présence de 8 g de nickel Raney, saturé au préalable par agitation en atmosphère d'hydrogène. Absorption théorique : 242 cm3. L'hydrogénation cesse après une absorption de 165 cm3 *. Après filtration, la solution est concentrée à sec, l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine cristallise. Rdt = 1, 6 g (80 %) ; F = 110° (Cyclohexane).

Analyse $C_{11}H_{12}N_2O$ (188, 20)

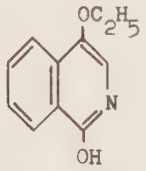
Calculé :	C = 70, 18	H = 6, 43	N = 14, 88
Trouvé :	C = 69, 98	H = 6, 39	N = 14, 80

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine, obtenue par amination de l'éthoxy-4 isoquinoléine.

(*) voir page suivante.

2) Dérivés de l'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine

Hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine



A 0,2 g d'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 2 cm3 d'acide acétique et 3 cm3 d'eau, on ajoute une solution de nitrite de sodium (0,1 g dans 2 cm3 d'eau), puis on chauffe 5 minutes à 70°. Par refroidissement, l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine cristallise. F = 160° (recristallisée dans l'eau).

(*) Comme il a déjà été mentionné dans la partie théorique nous avons constaté, qu'au cours de l'hydrogénolyse, d'un même poids de substance, le volume d'hydrogène absorbé décroit quand la quantité de catalyseur augmente, bien que le rendement en amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine soit pratiquement toujours le même. La figure 12 représente les différentes courbes d'absorption d'hydrogène obtenues, par hydrogénation de 2 g d'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine, en fonction du temps, suivant la quantité du catalyseur (12 g ; 8 g ; 4 g).

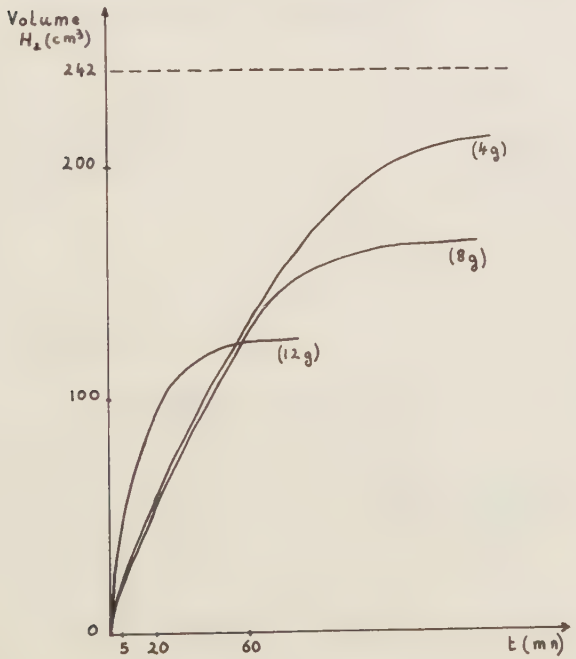


Fig. 12

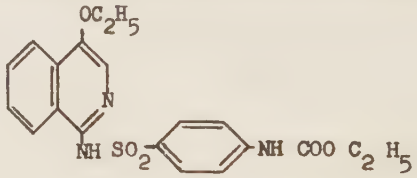
Analyse $C_{11}H_{11}N\,O_2$ (189,20)

Calculé :	C = 69,82	H = 5,86	N = 7,40
Trouvé :	C = 69,44	H = 5,71	N = 7,46

L'épreuve des points de fusion mélangés a permis de montrer l'identité de cette hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine avec le produit isolé lors des essais d'amination de la chloro-1 et éthoxy-4 isoquinoléine en milieu aqueux.

On obtient également l'hydroxy-1 éthoxy-4 isoquinoléine en chauffant 16 heures à 200° en autoclave 0,4 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 20 cm3 de soude 5 N. Après refroidissement, le sel de sodium cristallise, on le dissout par chauffage jusqu'à ébullition, puis la solution est acidifiée par l'acide acétique. Le solide est essoré et recristallisé dans l'eau. F = 160° (non abaissé par mélange avec le produit précédent). (Trouvé : C = 69,98 H = 5,70 N = 7,01).

p. N-carbéthoxy phényl sulfamido-1 éthoxy-4 isoquinoléine

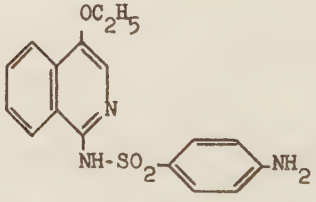


A 1,9 g d'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine dissous dans 6 cm3 de pyridine, on ajoute sous agitation 2,7 g de chlorure de l'acide N-carbéthoxy sulfanilique (1) (10), et chauffe 1 heure au bain-marie puis reprend par l'eau. Le précipité est essoré, puis recristallisé dans le butanol. Rdt = 1,8 g (45 %) ; F = 260°.

Analyse $C_{20}H_{21}N_3O_5S$ (415,40)

Calculé :	C = 57,83	H = 5,10	N = 10,12	S = 7,70
Trouvé :	C = 58,20	H = 5,09	N = 10,21	S = 7,76

p. amino phényl sulfamido-1 éthoxy-4 isoquinoléine



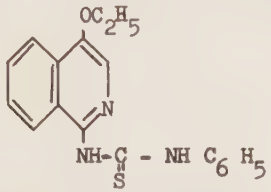
1,5 g de p. N-carbéthoxy phényl sulfamido-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 18 cm3 de soude N sont chauffés 1 heure au bain

d'huile (130°). La solution est acidifiée par 1, 2 cm3 d'acide acétique. Le précipité est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans le diméthylformamide à 80 % ; F = 268°.

Analyse $C_{17}H_{17}N_3O_3S$ (343, 30)

Calculé :	C = 59, 47	H = 4, 99	N = 12, 24	S = 9, 32
Trouvé :	C = 59, 77	H = 5, 01	N = 12, 29	S = 9, 22

N_1 - (éthoxy-4 isoquinoléyl-1) N_2-phényl thiourée

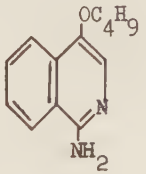


On chauffe 6 heures au bain d'huile 0, 2 g d'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine, 0, 13 cm3 d'isothiocyanate de phényle et 5 cm3 d'alcool. L'alcool est éliminé sous vide, l'huile reprise par 10 cm3 d'acide chlorhydrique N et 2 cm3 d'alcool. La thiourée cristallise par repos à la glacière. F = 119° (recristallisée dans l'alcool).

Analyse $C_{18}H_{17}N_3OS$ (323, 30)

Calculé :	C = 66, 86	H = 5, 30	N = 13, 00	S = 9, 90
Trouvé :	C = 66, 86	H = 5, 19	N = 12, 90	S = 9, 83

II. - AMINO-1 BUTOXY-4 ISOQUINOLEINE



1) Préparation

A partir de l'hydrazino-1 butoxy-4 isoquinoléine

2, 2 g de chloro-1 butoxy-4 isoquinoléine sont chauffés 6 heures avec 20 cm3 d'hydrate d'hydrazine à 98 %. Après refroidissement, le produit cristallin est essoré, lavé à l'eau, séché, puis recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 2, 1 g (97 %) ; F = 126°.

Analyse $C_{13}H_{17}N_3O$ (231, 30)

Calculé :	C = 67, 50	H = 7, 41	N = 18, 17
Trouvé :	C = 67, 38	H = 7, 70	N = 17, 82

Chlorhydrate, F vers 180° (décomposition) (alcool). Cl^- : calculé 13, 27 trouvé 13, 15.

On hydrogène à température et pression ordinaires (21°, 760 mm) 2 g d'hydrazino-1 butoxy-4 isoquinoléine en suspension dans 40 cm3 d'alcool en présence de 4 g de nickel Raney. Absorption théorique : 242 cm3 ; l'hydrogénation cesse après une absorption de 171 cm3. De même que pour l'hydrogénolyse de l'hydrazino-1 éthoxy-4 isoquinoléine, l'absorption est nettement inférieure à la valeur théorique.

Après filtration, la solution est concentrée à sec, le résidu cristallin est repris par l'eau, essoré, séché et recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 1,6 g (88 %) ; F = 85°.

Analyse $C_{13}H_{16}N_2O$ (216,30)

Calculé :	C = 72,19	H = 7,46	N = 12,95
Trouvé :	C = 71,85	H = 7,60	N = 12,84

2) N_1-(butoxy-4 isoquinoléyl-1) N_2-phényl thiourée

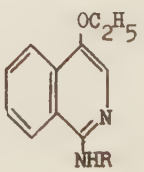
On chauffe 8 heures à reflux 0,6 g d'amino-1 butoxy-4 isoquinoléine, 1,4 cm3 d'isothiocyanate de phényle et 5 cm3 d'alcool. Par refroidissement et addition de 10 cm3 d'éther de pétrole, la thiourée cristallise. Rdt = 0,5 g (62,5 %) ; F = 120° (alcool).

Analyse $C_{20}H_{21}N_3O\,S$ (351,40)

Calculé :	C = 68,36	H = 6,02	N = 11,96
Trouvé :	C = 68,48	H = 5,98	N = 11,52

D'autres hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines ont été préparées par action de l'hydrate d'hydrazine sur les chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines correspondantes. Les bases ont été recristallisées dans le cyclohexane. Les points de fusion et analyses sont résumés dans le tableau VI.

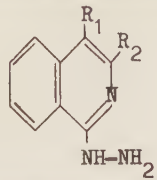
B. - AMINES SECONDAIRES



Méthylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine. R = $-CH_3$.

On chauffe 6 heures à 170° en autoclave 4 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et une solution de méthylamine dans le méthanol (méthylamine 10 g, méthanol 50 cm3). Après concentration

Tableau VI



R_1	R_2	Formule brute	Poids moléc.	F	Rdt %	Analyse					
						Calculé			Trouvé		
						C	H	N	C	H	N
$-OCH_3$	$-CH_3$ (1)	$C_{11}H_{13}N_3O$	203,2	142	80	65,00	6,45	20,68	65,00	6,37	20,96
$-OCH_3$	$-H$ (2)	$C_{10}H_{11}N_3O$	I89,2	133	72	63,47	5,86	22,21	63,79	6,10	22,52
$-OCH_3$	$-C_6H_5$ (3)	$C_{16}H_{15}N_3O$	265,30	I60	87	72,43	5,70	I5,84	72,62	5,71	15,83
$-OC_2H_5$	$-C_4H_9$ (4)	$C_{15}H_{21}N_3O$	259,3	130	85	69,46	8,16	16,21	69,66	8,26	16,00
$-OCH_2C_6H_5$	$-H$ (5)	$C_{16}H_{15}N_3O$	265,3	160	93	72,43	5,70	15,84	72,70	5,73	15,73

Chlorhydrate :

(1) F = 150° (dec) Cl^- : calculé 14,94 trouvé I4,79
(2) F = 175° (dec) Cl^- : calculé 15,72 trouvé 15,60
(3) F = 190° (dec) Cl^- : calculé 11,74 trouvé 11,84
(4) F = 130° (dec) Cl^- : calculé 11,98 trouvé 11,97
(5) F = 190° (dec) Cl^- : calculé 11,74 trouvé 11,50

de la solution, le résidu huileux est repris par 30 cm3 d'acide chlorhydrique 3 N. Le chlorhydrate cristallise, il est essoré, lavé à l'acétone et recristallisé dans un mélange acétone-alcool. Rdt = 3,1 g (64,9 %) ; F = 234°.

Analyse $C_{12}H_{14}N_2O$, HCl (238,70)

Calculé :	C = 60,37	H = 6,33	N = 11,73	Cl = 14,85
Trouvé :	C = 60,20	H = 6,37	N = 11,61	Cl = 14,54

La base est obtenue par alcalinisation de la solution aqueuse du chlorhydrate, le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans le cyclohexane. F = 74°.

Analyse $C_{12}H_{14}N_2O$ (202,30)

Calculé :	C = 71,26	H = 6,98	N = 13,85
Trouvé :	C = 71,46	H = 7,20	N = 13,78

Cette amine secondaire donne un dérivé N-nitrosé . A 2,4 g de chlorhydrate de méthylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine dans 120 cm3 d'eau, on ajoute une solution de nitrite de sodium (2,8 g dans 10 cm3 d'eau et 5 cm3 d'acide acétique). Le dérivé nitrosé précipite. Il est essoré, séché et recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 1,6 g (70 %) ; F = 98°.

Analyse $C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,25)

Calculé :	C = 62,32	H = 5,67	N = 18,17
Trouvé :	C = 62,38	H = 5,59	N = 18,00

Benzylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine R = - $CH_2C_6H_5$

6 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et 13 g de benzylamine sont chauffés 8 heures au bain-métal (170°). Après refroidissement, la masse cristalline est reprise par 30 cm3 d'acide chlorhydrique 3 N et est chauffée jusqu'à l'ébullition ; le chlorhydrate qui précipite par refroidissement est essoré, lavé à l'éther et recristallisé dans l'alcool. La suspension aqueuse de ce chlorhydrate est alcalinisée par la lessive de soude à 40 % puis chauffée à l'ébullition. La base cristallisée est extraite à l'éther. La phase éthérée lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg) et concentrée. Le résidu est recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 6,8 g (82 %) ; F = 101°.

Analyse $C_{18}H_{18}N_2O$ (278,30)

Calculé :	C = 77,67	H = 6,52	N = 10,07
Trouvé :	C = 77,63	H = 6,72	N = 9,98

Cyclohexylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine R =

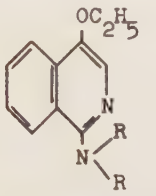
On chauffe 8 heures à 200° en autoclave 4 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et 25 cm3 de cyclohexylamine. L'excès de cyclohexylamine est éliminé sous vide, le résidu huileux repris

par 30 cm3 d'acide chlorhydrique 3 N, le chlorhydrate qui cristallise est dissous à chaud dans l'eau, la solution filtrée et la base précipitée par addition d'ammoniaque. Elle est extraite à l'éther, la solution éthérée, séchée (SO_4Mg) et concentrée à sec. Le solide est recristallisé dans le cyclohexane. Rdt = 3,2 g (60 %) ; F = 116°.

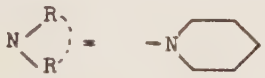
Analyse $C_{17}H_{22}N_2O$ (270,30)

Calculé :	C = 75,82	H = 8,20	N = 10,36
Trouvé :	C = 75,67	H = 8,33	N = 10,31

C. - AMINES TERTIAIRES



N-pipéridyl-1 éthoxy-4 isoquinoléine



On chauffe 8 heures en autoclave à 170° 5 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et une solution de 10 g de pipéridine dans 50 cm3 de benzène. Après élimination du solvant au bain-marie, le résidu huileux est repris par 30 cm3 d'acide chlorhydrique 5 N. Le chlorhydrate insoluble est essoré et recristallisé dans l'acétone. Rdt = 3,9 g (55,7 %) ; F = vers 160°. (Cl^- : calculé 12,10 trouvé 11,98).

La solution aqueuse de ce chlorhydrate, alcalinisée par la soude 2 N donne une base cristallisée. Elle est recristallisée dans l'alcool aqueux à 50 %. F = 62°.

Analyse $C_{16}H_{20}N_2O$ (256,30)

Calculé :	C = 74,96	H = 7,86	N = 10,93
Trouvé :	C = 74,78	H = 7,85	N = 10,78

Diméthylamino-1 éthoxy-4 isoquinoléine R = CH_3

On chauffe 6 heures en autoclave à 200° 8,2 g de chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine et une solution toluénique de diméthylamine (25 g de diméthylamine dans 70 cm3 de toluène). La solution est extraite par 170 cm3 d'acide chlorhydrique N. La fraction acide est lavée à l'éther puis alcalinisée par l'ammoniaque. La base cristallisée est dissoute dans l'éther, la fraction éthérée, lavée à l'eau, séchée (SO_4Mg), concentrée et le résidu recristallisé dans le méthanol aqueux à 60 %. Rdt = 8 g (90 %) ; F = 48°.

Analyse $C_{13}H_{16}N_2O$ (216,27)

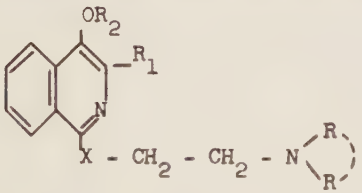
Calculé :	C = 72,19	H = 7,46	N = 12,95
Trouvé :	C = 72,34	H = 7,60	N = 12,90.

CHAPITRE V.

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DE QUELQUES PRODUITS DECRITS DANS CE TRAVAIL

I) β dialcoylaminoéthoxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines et β dialcoylmercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines.

Ainsi que nous l'avons vu dans l'introduction, ces composés ont été étudiés pour leur action anesthésique locale, comparée à celle de la β diméthylaminoéthoxy-1 butyl-3 isoquinoléine. La plupart des composés (I) et (II) étudiés, présentent une action anesthésique de surface comme la substance de référence, mais aucun d'eux n'est aussi actif ; comme elle, ce sont des anesthésiques d'infiltration médiocre ; les sels des composés mercapto (II) sont en général



(I) X = - O -
(II) X = - S -

irritants pour la cornée. Le tableau suivant résume les essais des différentes substances. Pour simplifier l'expression des résultats, l'activité anesthésique de surface (A. S.) est exprimée par la concentration qui provoque une anesthésie complète d'environ 15 minutes de la cornée du lapin (méthode de Régnier) ; on a déterminé également pour certains termes la concentration déterminant une anesthésie de 10 minutes. L'activité anesthésique d'infiltration (dans le derme du cobaye) a été étudiée par la méthode de MOUKTAR : on a recherché les concentrations minima entraînant une anesthésie de 15 et 30 minutes ; la tolérance (T) est indiquée par les abréviations IR (irritant) ou B (bonne). La DL_{50} (exprimée en mg/kg) a été déterminée par voie sous cutanée sur la souris.

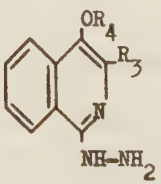
Les composés les plus actifs comportent une chaîne butyle en 3, tous sont moins actifs que la substance mère. Il faut noter la très faible toxicité de certains termes, comparée à celle de la substance de référence.

- TABLEAU -

X	$-N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$	R_1	R_2	A.S 15 m	A.S <10 m	A.I. 15 m	A.I. 30 m	T	DL_{50}
- S -	$-N(CH_3)_2$	H	C_2H_5	0,05	0,01	0,025	0,04	Ir	175
- S -	$-N(C_2H_5)_2$	H	C_2H_5	> 0,05				Ir	500
- S -	$-N(CH_3)_2$	H	C_4H_9	0,05	0,01	0,025	0,04	Ir	500
- S -	$-N(C_2H_5)_2$	H	C_4H_9	> 0,05				Ir	> 500
- O -	$-N(CH_3)_2$	H	C_4H_9					B	175
- O -	$-N(CH_3)_2$	H	C_2H_5	0,05		0,025		B	140
- O -	$-N(C_2H_5)_2$	H	CH_3	> 0,05				B	522
- O -	$-N(C_2H_5)_2$	H	C_3H_7	> 0,05				B	217
- O -	$-N(C_2H_5)_2$	C_4H_9	C_2H_5	> 0,05				B	>1.000
- O -	$-N(CH_3)_2$	C_4H_9	C_2H_5	0,1				B	750
- O -		C_4H_9	C_2H_5	0,05				B	880
- O -	$-N(CH_3)_2$	C_4H_9	CH_3	0,05				B	>1.000
β Diméthylaminoethoxy-1 butyl-3 isoquinoléine.				0,01		0,005		B	75

II. - HYDRAZINO-1 ALCOYLOXY-4 ISOQUINOLEINE.

Les composés étudiés répondent à la formule générale :



Ils ont surtout été étudiés dans le domaine cardiovasculaire. Le tableau suivant indique les principales propriétés de ces produits ; le plus intéressant paraît être celui de l'exemple 3 (hydrazino-1 méthoxy-4 isoquinoléine), qui, comme les hydrazinophtalazines, est hypotenseur, coronarodilatateur et vasodilatateur périphérique. Les composés (4) et (5) sont vasoconstricteurs périphériques, tandis que les autres sont vasodilatateurs ; ces différences ne peuvent s'expliquer par le simple examen de formules.

N°s	R_3	R_4	DL_{50} (souris) mg/kg IV	IP	Actions principales
1	H	C_2H_5	40	150	Vasodilatateur périphérique - (0,5 mg/kg) Adrénalinoinverseur (5mg/kg, I.V., chien) forte hypotension carotidienne adrénolytique (lapin, 1 mg/kg, I.V.) durée 1 h.
2	H	C_4H_9	54		Forte hypotension carotidienne (lapin 2 mg/kg) caronarodilatateur fugace.
3	H	CH_3	55		Vasodilatateur périphérique - (0,5 mg/kg) forte hypotension carotidienne (lapin 2,5 mg/kg) caronarodilatateur (perfusion c = 5 x 10^{-8})
4	Φ	CH_3	5	25	Vasoconstricteur périphérique (1 mg/kg)
5	H	Φ- CH_2	50		Vasoconstricteur périphérique - (0,5 mg/kg) forte hypotension carotidienne (lapin, I.V. 1 mg/kg
6	CH_3	CH_3	60		Vasodilatateur périphérique (1 mg/kg)

o0o

RESUME ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons étudié la préparation des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines, et réalisé à partir de ces composés la synthèse de nouveaux dérivés de l'isoquinoléine dont quelques termes présentent des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Au cours de ces recherches, certains points de la chimie des dérivés de l'isoquinoléine ont pu être précisés. L'ensemble du travail peut être divisé en 3 parties :

1re partie - Synthèse et propriétés des dihydro-1. 4 isoquinoléines -

Nous avons étudié la préparation des dihydroxy-1. 4 isoquinoléines selon le procédé de GABRIEL et COLMAN qui utilise la transposition des α phtalimidoesters sous l'action des alcoolates alcalins. La structure des produits obtenus a été déterminée avec certitude. Certaines réactions secondaires ont été observées et on a tenté d'en donner une explication. La transposition des α phtalimidoesters a pu être étendue à l'α phtalimido-N diéthylacétamide, elle échoue par contre avec l'α phtalimidoacétamide et l'α phtalimidoacétonitrile.

2e partie - Etude de la préparation et des propriétés de quelques chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléines.

Une méthode pratique de préparation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine, par action de l'oxychlorure de phosphore en présence de triéthylamine sur la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine, a été mise au point. Le produit ainsi obtenu (avec un rendement voisin de 75 %) présente un point de fusion plus élevé que celui indiqué dans la littérature. La structure a pu être prouvée par passage, d'une part à l'hydroxy-4 isoquinoléine, d'autre part à la chloro-1 méthoxy-4 isoquinoléine qui ont pu être identifiées avec certitude.

Quelques propriétés de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine ont été étudiées :

a) L'atome de chlore s'est révélé assez peu mobile, et n'est que difficilement déplacé sous l'action des réactifs nucléophiles. L'action de la thiourée conduit au sulfure de bis (hydroxy-4 isoquinoléyl-1). Par contre, l'hydrogène sulfuré, à température ordinaire, en présence de pyridine conduit, avec un excellent rendement, à la mercapto-1 hydroxy-4 isoquinoléine. Cette méthode originale a été étendue à la préparation d'autres mercapto-1 isoquinoléines.

b) La fonction hydroxy-4 présente des caractères phénoliques marqués : elle est assez aisément alcoylée par les halogénures d'alcoyls, les chloro-1 dialcoylamino-2 éthanes, les α halogénocétones, les dérivés d'acides α halogénés (esters, nitriles, amides). Les esters obtenus par action des α halogénoesters, donnent par saponification, des acides dont divers dérivés ont été préparés, notamment des pénicillines d'hémisynthèse.

c) Le caractère phénolique de l'hydroxyle en 4 a été encore mis en évidence par la mobilité de l'hydrogène ortho (en 3) du noyau isoquinoléine, lequel se prête, d'une part à la copulation avec les sels de diazonium en milieu alcalin, d'autre part à la préparation de bases de Mannich dont la structure a été prouvée.

La méthode de préparation de la chloro-1 hydroxy-4 isoquinoléine par action de l'oxychlorure de phosphore sur la dihydroxy-1. 4 isoquinoléine en présence d'amines tertiaires a été étendue aux dihydroxy-1. 4 isoquinoléines 3 substituées, mais les rendements sont alors moins bons.

3e partie - Etude des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines.

Nous avons étudié l'utilisation des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines pour la préparation des mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines, dialcoyloxy-1. 4 isoquinoléines, hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines et amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines.

a) Mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines

Des essais pour préparer ces substances par action successive de la thiourée, puis des solutions alcalines, sur les chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines n'ont pas donné satisfaction, le produit principal de la réaction étant un sulfure de bis (alcoyloxy-4 isoquinoléyl-1) dont la structure a été prouvée. Par contre les mercapto-1 alcoyloxy-isoquinoléines ont été aisément préparées par action, à température ordinaire, de l'hydrogène sulfuré en solution pyridinique.

Dans les mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines, la fonction mercapto est résistante à l'hydrolyse acide, elle est facilement alcoylée par les dérivés halogénés. On a, en particulier, préparé par action des chloro-1 dialcoylamino-2 éthanes, une série de β dialcoylamino éthyl mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines dont certaines sont douées de propriétés anesthésiques locales.

b) Dialcoyloxy-1, 4 isoquinoléines

Ces substances ont été préparées par action des alcoolates alcalins sur les chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. En raison de la faible réactivité de l'atome de chlore de ces substances, certaines des réactions se sont révélées difficiles. On a pu cependant obtenir les produits cherchés par l'emploi du diméthylsulfoxyde comme solvant de la réaction. En mettant en oeuvre les dérivés sodés des dialcoylamino-2 éthanols, on a préparé une série de β dialcoylamino éthoxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines douées de pouvoir anesthésique local.

c) Amino-1, alcoylamino-1, dialcoylamino-1 et hydrazino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines

Dans le but d'étudier les procédés les mieux adaptés à la synthèse de ces dérivés à partir des chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines, diverses méthodes ont été étudiées d'abord sur le chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine : l'aminolyse de cette substance par chauffage à 170-200° avec les amines primaires ou secondaires ne présente pas de difficulté et nous avons pu ainsi préparer des alcoylamino et dialcoylamino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. Par contre, l'ammoniac en solution alcoolique ou aqueuse, à haute température, et durant un temps prolongé, ne conduit pas à l'amine primaire.

L'amino-1 éthoxy-4 isoquinoléine a pu être obtenue avec un mauvais rendement par action de l'amidure de potassium sur l'éthoxy-4 isoquinoléine, elle-même obtenue par réduction de la chloro-1 éthoxy-4 isoquinoléine. Les amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines ont été obtenues avec de bons rendements par hydrogénolyse des hydrazines correspondantes préparées par action de l'hydrate d'hydrazine en gros excès sur les chloro-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. Divers dérivés des hydrazino-1 et amino-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines ont été préparés.

Au cours de ce travail, nous avons également étudié, au moyen de la spectrographie U. V. et I. R., la structure des hydroxy-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines et des mercapto-1 alcoyloxy-4 isoquinoléines. A l'état solide, ces substances paraissent exister respectivement sous la forme amide et thioamide.

o0o

BIBLIOGRAPHIE

1. - R. ADAMS, P. H. LONG, A. J. JOHANSON,
J. A. C. S., 1939, 61, 2342.

2. - A. ALBERT, G. B. BARLIN,
J. Chem. Soc., 1959, 2384.

3. - E. L. ANDERSON, J. W. WILSON, G. E. ULLYOT,
J. Am. Pharm. Assoc., 1952, 41, 643.

4. - J. BADDILEY, A. TOPHAN,
J. Chem. Soc., 1944, 678.

5. - L. J. BELLAMY,
The infra-red spectra of complex molecules, p. 205.

6. - F. W. BERGSTROM,
Ann., 1934, 515, 34.

7. - F. W. BERGSTROM,
J. Org. Chem., 1938, 2, 411.

8. - F. W. BERGSTROM, J. RODDA,
J. A. C. S., 1940, 62, 3030.

9. - J. H. BILLMAN, W. F. HARTING,
J. A. C. S., 1948, 70, 1473.

10. - H. BRETSCHNEIDER, X. KLOETZER, G. SPITELLER,
Monatsh. Chem., 1961, 92, 128.

11. - A. BRYSON,
J. A. C. S., 1960, 82, 4871.

12. - R. BULLERWELL, A. LAWSON,
J. Chem. Soc., 1952, 1350.

13. - W. T. CALDWELL, T. R. THOMPSON,
J. A. C. S., 1939, 61, 765.

14. - A. E. CHICHIBABIN, M. P. OPARINA,
J. Russ. Phys. Chem. Soc., 1920, 50, 543.

14 bis. A. COPE, S. M. Mc ELVAIN,
J. A. C. S., 1932, 54, 4319.

15. - C. W. CORNFORTH et coll.,
J. Chem. Soc., 1955, 3348.

16. - J. J. CRAIG, W. E. CASS,
J. A. C. S., 1942, 64, 783.

17. - F. P. DOYLE,
Brevet U. S. n° 2. 941. 995, (21 Juin 1960).

18. - DRECHSEL,
J. Pr. (2), 1883, 27, 418.

19. - J. DRUEY, B. H. RINGIER,
Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 195.

20. - S. DUPIN,
Thèse Doctorat Université de Paris (1961).

21. - F. L. ELIEL,
J. A. C. S., 1951, 73, 43.

22. - R. B. ENGL., L. L. INGRAHAM,
J. Org. Chem., 1961, 26, 4933.

23. - G. W. EWING, E. A. STECK.,
J. A. C. S., 1946, 68, 2181.

24. - W. FINDEKLEE,
Ber., 1905, 38, 3542.

25. - J. S. FRITZ,
Acid base titrations in non aqueous solvents.

26. - R. FUCHS et coll.,
J. A. C. S., 1961, 83, 4281.

27. - S. GABRIEL,
Ber., 1883, 18, 2445.

28. - S. GABRIEL,
Ber., 1885, 20, 2866.

29. - S. GABRIEL, J. COLMAN,
Ber., 1900, 33, 980.

30. - S. GABRIEL, J. COLMAN,
Ber., 1900, 33, 2630.

31. - S. GABRIEL, J. COLMAN,
Ber., 1902, 35, 2421.

32. - S. GABRIEL, STELZNER,
Ber., 1894, 29, 2746.

33. - H. GILMAN, G. C. GAINER,
J. A. C. S., 1947, 69, 1946.

34. - R. GOMPPER, H. HERLINGER,
Chem. Ber., 1956, 89, 2816.

35. - R. GOMPPER, H. HERLINGER,
Chem. Ber., 1956, 89, 2830.

36. - T. N. GHOSH, S. DUTTA,
J. Indian Chem. Soc., 1954, 31, 439.

37. - F. GROSS, J. DRUEY, R. MEIER,
Experentia, 1950, 6, 19.

38. - S. A. HARRIS, T. J. WEBB, K. FOLKERS,
J. A. C. S., 1940, 62, 3198.

39. - T. HASHIMOTO, S. NAGASE,
J. Pharm. Soc. Japan, 1960, 80, 1637.

39 bis. - C. R. HAUSER, S. W. KANTOR,
J. A. C. S., 1951, 73, 1437.

40. - H. HELLMANN, G. OPITZ,
α-amino Alkylierung, p. 250.

41. - G. H. HITCHINGS, P. B. RUSSEL,
J. Chem. Soc. 1949, 2454.

42. - HOECHST FARBWERKE,
Friedländer, 1926, 14, 801.

43. - R. L. HULL,
J. A. C. S., 1955, 77, 6376.

44. - A. ITIBA, K. MITI,
Sci. papers inst. Phys. Chem. research (Tokyo), 1939, 36, 173.

45. - W. A. JACOBS, M. HEIDELBERGER,
Organic Syntheses. Vol. Collectif I, p. 153.

46. - C. O. JOHNS, A. C. HOGAN,
J. Biol. Chem., 1913, 14, 299.

47. - C. O. JOHNS, H. G. BAUMANN,
J. Biol. Chem., 1914, 15, 515.

48. - R. A. JONES, A. R. KATRITZKY,
J. Chem. Soc., 1958, 3610.

49. - K. J. KARRMAN, E. BLADH,
Acta chem. Scand., 1935, 4, 1541.

50. - G. W. KENNER, M. A. MURRAY.,
J. Chem. Soc., 1949, 5178.

50 bis. A. KIRMANN, P. LAURENT,
Bull. Soc. Chim., 1939, 6, 1657.

50 ter. R. E. KITSON, N. E. GRIFFITHS,
Anal. Chem., 1952, 24, 334.

51. - KOLSHORN,
Ber., 1904, 37, 2485.

52. - H. LARIVE, A. S. CHAMBONNET, J. METZGER,
Bull. Soc. Chim. 1963, 1675.

53. - Mc KENZIE, BARROW,
Soc., 1913, 103, 1382.

54. - C. S. MARVEL, V. du VIGNAUD,
Organic Syntheses - Vol. Collectif I, p. 48.

55. - S. F. MASON,
J. Chem., Soc., 1957, 4874.

56. - S. F. MASON,
J. Chem. Soc., 1957, 5010.

57. - J. MATHIEU, A. ALLAIS,
Principes de synthèse organique. Introduction aux mécanismes des réactions, p. 330.

58. - W. J. MORAN et coll.,
J. A. C. S., 1952, 74, 127.

59. - R. MOZINGO,
Organic Syntheses, Vol. Collectif III, p. 181.

60. - R. MOZINGO, S. A. HARRIS, K. FOLKERS,
J. A. C. S., 1943, 65, 1013.

61. - O. NAGASE, M. HIRATA, M. INAOKA,
J. Pharm. Soc. Japan, 1962, 82, 528.

62. - G. H. L. NEFKENS,
Nature, 1960, 185, 309.

63. - G. H. L. NEFKENS et coll.,
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1960, 79, 688.

64. - E. OCHIAI, M. IKEHARA,
Pharm. Bull. Japan, 1955, 3, 454.

65. - M. POLONOVSKI, H. SCHMITT,
Bull. Soc. Chim., 1950, 17 (5), 616.

66. - RADDE,
Ber., 1933, 55, 3176.

67. - H. M. RANDALL,
Infra-red determination of organic structure, p. 5.

68. - REESE,
A. 1887, 242, 1.

69. - W. REEVE, A. SADLE,
J. A. C. S., 1950, 72, 3252.

70. - M. M. ROBISON, B. L. ROBISON,
J. Org. Chem., 1956, 21, 1337.

71. - M. M. ROBISON, B. L. ROBISON,
J. A. C. S., 1958, 80, 3443.

72. - M. M. ROBISON,
J. A. C. S., 1958, 80, 5481.

73. - ROSENHAUER, HOFFMANN, HAUSER,
Ber., 1929, 62, 2730.

74. - P. L. SALZBERG, J. V. SUPNIEWSKI,
Organic Syntheses. Vol. Collectif I, p. 119.

75. - E. M. SCHULTZ, C. H. ROBB, J. M. SPRAGUE,
J. A. C. S., 1947, 69, 188 et 2454.

76. - J. C. SHEEHAN, K. R. HENERY LOGAN,
J. A. C. S., 1961, 81, 3089.

77. - E. SPINNER,
J. Chem. Soc., 1960, 1237.

78. - R. F. STEIGER,
Organic Syntheses, Vol. Collectif III, p. 84.

79. - C. R. STEPHENS, E. J. BIANCO, F. J. PILGRIM,
J. A. C. S., 1955, 77, 1701.

80. - A. R. SURREY, H. G. LINDWALL,
J. A. C. S., 1940, 62, 1697.

81. - Y. SUZUKI,
J. Pharm. Soc. Japan, 1961, 81, 792.

82. - G. E. ULLYOTT,
Brevet U. S. n° 2. 538. 341, (Janvier 1951).

83. - G. E. ULLYOTT,
J. Org. Chem., 1951, 16, 800.

84. - A. ULRICH.,
Ber., 1904, 37, 1689.

85. - G. VANAGS, A. VEINBERGS,
Ber., 1942, 75 B, 1558.

86. - G. VANAGS, V. VITOLS,
J. Gen. Chem. (U. R. S. S.), 1955, 25, 1899.

87. - G. VANAGS, V. VITOLS,
J. Gen. Chem. (U. R. S. S.), 1955, 25, 1953.

88. - K. VENKATARAMAN,
J. Indian Chem. Soc., 1958, 35, 1.

89. - V. V. YOUNG,
J. Am. Pharm. Assoc., 1951, 40, 261.

90. - VOGEL,
Phtalimide, p. 771.

91. - G. W. WATT,
J. Org. Chem., 1939, 4, 436.

92. - J. W. WILSON, E. L. ANDERSON, G. E. ULLYOTT,
J. Org. Chem., 1951, 16, 800.

93. - H. L. WOLFROM, F. SHAFIZADEH, R. K. ARMSTRONG,
J. A. C. S., 1958, 80, 4885.

94. - H. L. WOLFROM, F. SHAFIZADEH, R. K. ARMSTRONG,
J. A. C. S., 1959, 81, 3716.

ooOoo

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

DIHYDROPYRIDINE - TETRAHYDROPYRIDINE - PREPARATIONS
STRUCTURE PROPRIETES CHIMIQUES

Vu et approuvé :

Paris, le 6 juillet 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc. ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de Paris,

Jean ROCHE

AGEMP